

FERNANDO DE SOUZA

**EFEITO DA VAGOTOMIA TRONCULAR NO PESO,
NO COMPRIMENTO NASOANAL, NO ÍNDICE DE LEE,
NA GORDURA PERIGONADAL E NA INGESTÃO
ALIMENTAR EM RATOS INJETADOS COM
GLUTAMATO MONOSSÓDICO.**

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor, Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. João Batista Marchesini

Coordenador: Prof. Dr. Antônio Carlos L. Campos

CURITIBA

2000



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA CIRÚRGICA
NÍVEL MESTRADO - DOUTORADO

DECLARAÇÃO

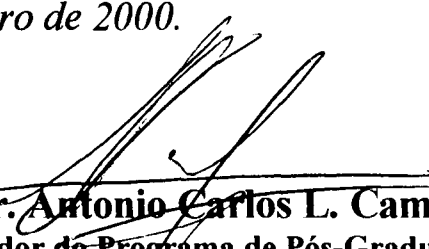
Declaro, que o Dr. Fernando de Souza completou os requisitos necessários para obtenção do Grau Acadêmico de Doutor em Clínica Cirúrgica ofertado pela Universidade Federal do Paraná.

Para obtê-los, concluiu os créditos didáticos previstos no Regimento do Programa e apresentou sua tese sob título: “EFEITO DA VAGOTOMIA TRONCULAR NO PESO, NA ESTATURA, NO ÍNDICE DE LEE, NA GORDURA PERIGONADAL E NA INGESTÃO ALIMENTAR EM RATOS INJETADOS COM GLUTAMATO MONOSSÓDICO”, em tempo hábil.

A tese foi defendida nesta data e aprovada pela Comissão Examinadora composta pelos Professores Drs. Miriam Takahashi - Membro, Cesar Luiz Boguszewski – Membro, Paulo César Mathias – Membro, Jorge Eduardo Fouto Matias - Membro e Sérgio Brenner - Presidente.

E, por ser verdade, firmo a presente.

Curitiba, 01 de setembro de 2000.


Prof. Dr. Antonio Carlos L. Campos
Coordenador do Programa de Pós-Graduação
em Clínica Cirúrgica da UFPR

Amanhã é sempre o dia mais ocupado da semana.

Provérbio espanhol

Em homenagem a minha família, pela compreensão nos momentos difíceis e pelo respeito e apoio aos meus empreendimentos.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor JOÃO BATISTA MARCHESINI, Professor Adjunto da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Cirurgia da UFPR, por todas as orientações e ensinamentos, pela amizade, pelo estímulo e pela paciência, exemplo de professor e cirurgião, minha gratidão e profundo respeito.

Ao Professor Doutor ANTÔNIO CARLOS LIGOCKI CAMPOS, Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Paraná e Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, pelos seus ensinamentos, pelo seu conhecimento técnico e científico, os quais foram fundamentais para minha formação cirúrgica. Minha eterna gratidão.

Ao Professor Doutor PAULO CÉZAR DE FREITAS MATHIAS, Professor Titular do Departamento de Biologia Celular e Genética da Universidade Estadual de Maringá (UEM), pela sua seriedade, amizade e orientação, exemplo de pesquisador.

Aos Professores MINAO OKAWA, Professor Assistente, e CARLOS KAZUNORI TAKANO, Professor Auxiliar, da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Gastroenterologia do Departamento de Medicina da UEM, pelo companheirismo, estímulo e dedicação, exemplos de competência profissional.

Ao Professor HUGO MEISTER, Professor Auxiliar da Disciplina de Anatomia Patológica do Departamento de Medicina da Universidade Estadual de Maringá, pelo exemplo de seriedade e dedicação profissional.

Ao Professor Doutor OSVALDO MALAFAIA, Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Paraná, pelos seus ensinamentos, paciência e zelo, os quais foram fundamentais para minha formação cirúrgica. Exemplo de organização e dedicação.

Aos Professores FERNANDO JORGE DE SOUZA, PAULO CÉSAR ANDRIGUETTO, RENATO ARAÚJO BONARDI e Professores Doutores SÉRGIO BRENNER, FERNANDO HINTZ GRECA e JÚLIO CEZAR UILI COELHO, exemplos de profissionais e seres humanos, aos quais tenho profunda admiração e a quem devo minha formação cirúrgica. Minha sincera gratidão pela amizade e compreensão.

Aos Professores e amigos Dra. MARIA CRISTINA SARTOR, Dr. IVAN CARLOS BAPTISTA, Dr. ADYR ALCÍDIO MOSS Jr. e MICHAEL LESSA BATISTA pela amizade, sinceridade e compreensão.

Às dedicadas funcionárias MARLEI B. V. RIBEIRO e EDILAINE A. SANTOS.

Aos Médicos e Funcionários do Grupo Centro Médico São Francisco, do Hospital Paraná e do Hospital Universitário de Maringá, Maringá – PR., meus sinceros agradecimentos pela dedicação e colaboração.

Aos médicos, Dr. HELVÉRCIO F. P. ALVES e Dr. FERNANDO J. SIROTI, e aos acadêmicos do Curso de Medicina da UEM, ORLANDO G. MONTEIRO e FERNANDO B. RIBEIRO, pela ativa e responsável participação neste trabalho.

Aos Professores, Técnicos, Pós-Graduandos e Funcionários do Departamento de Biologia Celular e Genética da Universidade Estadual de Maringá (UEM) e do Departamento de Cirurgia do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná (UFPr), meus sinceros agradecimentos.

À minha esposa JOVITA MARIA MATAREZI DE SOUZA, à minha irmã, MARIA HELENA DE SOUZA e à minha querida mãe CLÓRIS MANOEL DE SOUZA, pela paciência, amor e carinho.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE GRÁFICOS	x
LISTA DE ABREVIATURAS	xii
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xiv
1 INTRODUÇÃO	2
OBJETIVO	6
2 REVISÃO DA LITERATURA	8
2.1 INDUÇÃO DA OBESIDADE POR LESÃO HIPOTALÂMICA EXPERIMENTAL . . .	8
2.2 AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL DO RATO	10
2.3 EFEITOS DO MSG (GLUTAMATO MONOSSÓDICO)	12
2.4 EFEITOS DA VT SUBDIAFRAGMÁTICA	22
3 MATERIAL E MÉTODO	28
3.1 AMOSTRA	28
3.2 ETAPAS EXPERIMENTAIS	29
3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	39
4 RESULTADOS	41
4.1 PESO DOS RATOS NO 1º DIA DE VIDA E DOSAGEM DE INJEÇÃO	41
4.2 EFEITO DO MSG SOBRE PESO, CNA E ÍNDICE DE LEE DOS RATOS NO 30º DIA DE VIDA	42
4.3 PESO, CNA, ÍNDICE DE LEE E GORDURA PERIGONADAL DOS RATOS NO 90º DIA DE VIDA	47
4.4 EFEITO DO MSG SOBRE PESO, CNA, ÍNDICE DE LEE E GORDURA PERIGONADAL DOS RATOS DOS GRUPOS LAPSAL E LAPMSG AO 90º DIA DE VIDA	49
4.5 EFEITO DA VAGOTOMIA TRONCULAR SOBRE PESO, CNA, ÍNDICE DE LEE E GORDURA PERIGONADAL DOS RATOS DOS GRUPOS LAPSAL E VTSAL AO 90º DIA DE VIDA	51

4.6 EFEITO DA VAGOTOMIA TRONCULAR SOBRE PESO, CNA, ÍNDICE DE LEE E GORDURA PERIGONADAL DOS RATOS DOS GRUPOS LAPMSG E VTMSG AO 90° DIA DE VIDA	54
4.7 CONSUMO ALIMENTAR DOS RATOS DO 30° AO 90° DIA DE VIDA	57
4.8 EFEITO DO MSG SOBRE O CONSUMO ALIMENTAR DOS RATOS DOS GRUPOS LAPSAL E LAPMSG	58
4.9 EFEITO DA VAGOTOMIA TRONCULAR SOBRE O CONSUMO ALIMENTAR DOS RATOS DOS GRUPOS LAPSAL E VTSAL	60
4.10 EFEITO DA VAGOTOMIA TRONCULAR SOBRE O CONSUMO ALIMENTAR DOS RATOS DOS GRUPOS LAPMSG E VTMSG	62
4.11 SINOPSE DOS RESULTADOS COMPARATIVOS DOS GRUPOS	64
4.12 EXAME HISTOLÓGICO DOS FRAGMENTOS DE NERVOS VAGOS	65
5 DISCUSSÃO	68
6 CONCLUSÕES	84
7 ANEXO – ESTATÍSTICA	86
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	110

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Peso, dosagem e volume de injeção de solução salina hipertônica e MSG nos ratos dos respectivos grupos no 1º dia de vida (m ± dp)	41
TABELA 2 – Peso, CNA e índice de Lee dos ratos dos grupos SALINA e MSG no 30º dia de vida (m ± dp)	42
TABELA 3 – Peso, CNA e índice de Lee dos ratos dos grupos LAPSAL, VTSAL, LAPMSG e VTMSG no 30º dia de vida (m ± dp)	45
TABELA 4 – Peso, CNA, índice de Lee e gordura perigonadal dos ratos dos grupos LAPSAL, VTSAL, LAPMSG e VTMSG no 90º dia de vida (m ± dp)	48
TABELA 5 – Consumo alimentar total dos ratos dos grupos LAPSAL, VTSAL, LAPMSG e VTMSG do 30º ao 90º dia de vida expressos em g/ Kg de peso do animal (m ± dp)	58
TABELA 6 – Efeito do MSG aos 30 dias de vida dos ratos	64
TABELA 7 – Efeito do MSG aos 90 dias de vida dos ratos	64
TABELA 8 – Efeito da VT sobre os ratos normais aos 90 dias de vida	64
TABELA 9 – Efeito da VT sobre os ratos MSG aos 90 dias de vida	64

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Rato Wistar - no 1º dia de vida.	29
FIGURA 2 – Rato <i>Wistar</i> sendo submetido à injeção na região cervical posterior	30
FIGURA 3 – Afastamento do figado e exposição do ramo hepático do nervo vago anterior - 4 x de aumento.	32
FIGURA 4 – Ramos vagais na pequena curvatura gástrica - 4 x de aumento	33
FIGURA 5 – Reparo do esôfago abaixo do diafragma e ramos vagais na pequena curvatura gástrica - 4 x de aumento	34
FIGURA 6 – Secção dos ramos vagais na pequena curvatura gástrica - 4 x de aumento . . .	35
FIGURA 7 – Troncos dos nervos vagos reparados abaixo do diafragma, juntos ao esôfago distal - 4 x de aumento	36
FIGURA 8 – Troncos dos nervos vagos seccionados, juntos ao esôfago distal 4 x de aumento	37
FIGURA 9 – Rato <i>Wistar</i> injetado com solução salina - no 30º dia de vida	43
FIGURA 10 – Rato <i>Wistar</i> injetado com solução de MSG - no 30º dia de vida	43
FIGURA 11 – Gordura perigonadal – grupo LAPMSG - no 90º dia de vida 4 x de aumento.	56
FIGURA 12 – Gordura perigonadal – grupo VTMSG - no 90º dia de vida 4 x de aumento.	56
FIGURA 13 – Fragmento de nervo vago – coloração pelo método HE 100 x de aumento	65
FIGURA 14 – Fragmento de nervo vago – coloração pelo método ABP 400 x de aumento	66

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – Peso dos ratos dos grupos SALINA e MSG no 1º dia de vida	42
GRÁFICO 2 – Peso dos ratos dos grupos SALINA e MSG no 30º dia de vida.	44
GRÁFICO 3 – CNA dos ratos dos grupos SALINA e MSG no 30º dia de vida.	44
GRÁFICO 4 – Índice de Lee dos ratos dos grupos SALINA e MSG no 30º dia	45
GRÁFICO 5 – Peso dos ratos dos grupos LAPSAL, VTSAL, LAPMSG e VTMSG no 30º dia de vida	46
GRÁFICO 6 – CNA dos ratos dos grupos LAPSAL, VTSAL, LAPMSG e VTMSG no 30º dia de vida	46
GRÁFICO 7 – Índice de Lee dos ratos dos grupos LAPSAL, VTSAL, LAPMSG e VTMSG no 30º dia de vida	47
GRÁFICO 8 – Peso dos ratos dos grupos LAPSAL e LAPMSG no 90º dia de vida	49
GRÁFICO 9 – CNA dos ratos dos grupos LAPSAL e LAPMSG no 90º dia de vida	49
GRÁFICO 10 – Índice de Lee dos ratos dos grupos LAPSAL e LAPMSG no 90º dia de vida	50
GRÁFICO 11 – Gordura perigonadal dos ratos dos grupos LAPSAL e LAPMSG no 90º dia de vida	50
GRÁFICO 12 – Peso dos ratos dos grupos LAPSAL e VTSAL no 90º dia de vida	51
GRÁFICO 13 – CNA dos ratos dos grupos LAPSAL e VTSAL no 90º dia de vida.	52
GRÁFICO 14 – Índice de Lee dos ratos dos grupos LAPSAL e VTSAL no 90º dia de vida	52
GRÁFICO 15 – Gordura perigonadal dos ratos dos grupos LAPSAL e VTSAL no 90º dia de vida	53
GRÁFICO 16 – Peso dos ratos dos grupos LAPMSG e VTMSG no 90º dia de vida.	54
GRÁFICO 17 – CNA dos ratos dos grupos LAPMSG e VTMSG no 90º dia de vida	54
GRÁFICO 18 – Índice de Lee dos ratos dos grupos LAPMSG e VTMSG no 90º dia de vida	55
GRÁFICO 19 – Gordura perigonadal dos ratos dos grupos LAPMSG e VTMSG no 90º dia de vida	55

GRÁFICO 20 – Consumo alimentar total dos ratos dos grupos LAPSAL e LAPMSG do 30° ao 90°, do 30° ao 60° e do 60° ao 90° dia de vida	58
GRÁFICO 21 – Consumo alimentar dos ratos dos grupos LAPSAL e LAPMSG do 30° ao 90° dia de vida	59
GRÁFICO 22 – Consumo alimentar total dos ratos dos grupos LAPSAL e VTSAL do 30° ao 90°, do 30° ao 60° e do 60° ao 90° dia de vida..	60
GRÁFICO 23 – Consumo alimentar dos ratos dos grupos LAPSAL e VTSAL do 30° ao 90° dia de vida	61
GRÁFICO 24 – Consumo alimentar total dos ratos dos grupos LAPMSG e VTMSG do 30° ao 90°, do 30° ao 60° e do 60° ao 90° dia de vida..	62
GRÁFICO 25 – Consumo alimentar dos ratos dos grupos LAPMSG e VTMSG do 30° ao 90° dia de vida	63

LISTA DE ABREVIATURAS

- ACTH - *adrenocorticotropic hormone (corticotropin)* - hormônio adrenocorticotrópico
- ARC - *arcuate nucleus* - núcleo arqueado do hipotálamo
- CNA - comprimento nasoanal
- CRF - *corticotropin-releasing factor* - hormônio liberador do hormônio adrenocorticotrópico
- DMH - *dorsomedial hypothalamus* - núcleo dorsomedial do hipotálamo
- GH - *growth hormone* - hormônio do crescimento
- GH-RH - *growth hormone - releasing hormone* - hormônio liberador do hormônio do crescimento
- GTG - *gold thioglucose* - aureotioglucoose
- LAPMSG - grupo submetido a injeção de MSG e laparotomia
- LAPSAL - grupo submetido a injeção de solução salina e laparotomia
- LHA - *lateral hypothalamic area* - área lateral do hipotálamo
- LPL - *lipoprotein lipase* - enzima lipase lipoproteica
- MSG - *monosodium glutamate* - glutamato monossódico
- NPY - *neuropeptide Y* - neuropeptídeo Y
- PVN - *paraventricular nucleus* - núcleo paraventricular do hipotálamo
- RNA - *ribonucleic acid* - ácido ribonucleico
- SNA - sistema nervoso autônomo
- SNC - sistema nervoso central
- TRH - *thyrotropin releasing hormone* - hormônio liberador da tireotrofina
- VMH - *ventromedial hypothalamus* - núcleo ventromedial do hipotálamo
- VT – Vagotomia troncular
- VTMSG - grupo submetido a injeção de MSG e VT
- VT SAL - grupo submetido a injeção de solução salina e VT

RESUMO

A injeção de glutamato monossódico (MSG) na fase neonatal, em ratos, induz a adiposidade e a hiperfagia, sem aumento do peso corporal devido ao hipossomatotropismo, visto que a lesão ocorre, principalmente, no núcleo arqueado hipotalâmico. O objetivo deste trabalho é avaliar os efeitos da vagotomia troncular (VT), realizada aos 30 dias de vida, sobre peso, comprimento nasoanal (CNA), índice de Lee (raiz cúbica do peso/CNA), percentual de gordura perigonadal e consumo alimentar em ratos injetados com MSG na fase neonatal. Foram estudados 52 ratos *Wistar* machos, divididos em dois grupos de 26 animais, um deles submetido à injeção subcutânea de solução de MSG 24% (4mg/g peso corporal) do primeiro ao quinto dia de vida e outro à de solução salina hipertônica 12,5% (1,25mg/g peso). Aos 30 dias de vida, os grupos foram novamente divididos, obtendo-se quatro grupos: grupo MSG, que seria submetido à VT (VTMSG), e outro que seria submetido à laparotomia exploradora apenas (LAPMSG); grupo SALINA, que seria submetido à VT (VTSAL), e outro à laparotomia (LAPSAL). Neste dia, foram obtidos peso, CNA e índice de Lee dos animais e submetidos à operação. O consumo alimentar dos ratos foi obtido dos 30 aos 90 dias de vida. Aos 90 dias, os animais foram submetidos ao sacrifício e mensurou-se peso, CNA, índice de Lee e gordura perigonadal. A análise estatística foi realizada pelo “t de Student”. Como resultados, constatou-se que o grupo VTMSG evoluiu com menores peso ($p=0,0017$), índice de Lee ($p=0,0034$) e gordura perigonadal ($p=0,0141$) aos 90 dias, e apresentou menor consumo alimentar nos primeiros 30 dias de pós-operatório da VT ($p=0,0017$), quando comparado ao grupo LAPMSG. Conclui-se que a VT, realizada aos 30 dias de vida, em ratos injetados com MSG na fase neonatal, provoca redução do peso e da adiposidade aos 90 dias, e redução do consumo alimentar nos primeiros 30 dias de pós-operatório.

ABSTRACT

Injection of monosodium glutamate (MSG) neonatally in rats produces adiposity, hyperphagia, without weight gain because it injures arcuate nucleus of the hypothalamus, site of growth hormone releasing hormone production. The purpose of this paper is to evaluate the subdiaphragmatic vagotomy (VT) effect, performed on the 30th day, on weight, nasoanal length (NAL), Lee index (3 square root body weight/nasoanal length), gonadal fat (GF) and food intake in rats injected with MSG neonatally. Fifty-two male Wistar rats were used, divided into two groups of twenty-six animals each. SALINA group was subcutaneously injected with saline solution 12.5% (1.25 mg/g body weight/dayly/5days) and MSG group was injected with MSG solution 24% (4 mg/g body weight/dayly/5 days), after the rats were born, in the posterior cervical region without adverse reaction. On the 30th day of life, the animals were divided into four groups and submitted to operation, sham operated groups (LAPSAL and LAPMSG) and vagotomized groups (VTSAL and VTMSG). On operation day, weight, nasoanal length (NAL) and Lee index were obtained. Food intake was obtained from the 30th day until 90th day. On 90th day, the animals were sacrificed and weight, NAL, Lee index and GF were obtained. Statistic analysis was performed by the Student's *t* test. Weight gain ($p=0.0017$), Lee index ($p=0.0034$) and GF ($p=0.0141$) were smaller in VTMSG group than in LAPMSG group on the 90th day. Food intake from the 30th to 60th day period was smaller in VTMSG group than in LAPMSG ($p=0.0017$). These results suggest that VT performed on the 30th day decreases food intake in first 30 days and decreases weight gain, Lee index and GF on 90th day, in rats injected with MSG neonatally.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O hipotálamo está relacionado com a regulação da ingestão alimentar, balanço energético e o Sistema Nervoso Autônomo (SNA) (SCHWARTZ et al., 2000). O hipotálamo pode ser dividido em duas zonas diferentes, de acordo com suas conexões, sendo que a área lateral do hipotálamo (LHA) pertence à zona do SNA parassimpático e a área medial do hipotálamo, que inclui os núcleos ventromedial (VMH), dorsomedial (DMH) e paraventricular (PVN), pertence à zona do SNA simpático. Através de estudos eletrofisiológicos, sabe-se que a LHA e o VMH estão interligados e exercem efeitos inibitórios entre si, e que estes estão ligados ao PVN através do DMH, que acaba adquirindo importante papel na regulação da interação LHA-VMH e na modulação da ação neuroendócrina do PVN (ROHNER-JEANRENAUD, 1995; FLIER e FOSTER, 1998).

Historicamente, sabe-se que a ingestão alimentar é controlada por dois centros interativos do hipotálamo: LHA e VMH. O VMH seria o centro da saciedade e a LHA o centro da fome. Estímulo elétrico na LHA aumenta a atividade vagal hepática e diminui a atividade da inervação esplâncnica, acompanhado de importante aumento da ingestão alimentar. Por outro lado, a estimulação do VMH aumenta a atividade simpática e reduz os efeitos vagais, bem como provoca intensa hipofagia no animal. Mas, provocando-se lesão eletrolítica ou neurotóxica da LHA, ocorre aumento da atividade simpática e diminuição da atividade vagal, acompanhado de diminuição da ingestão alimentar, do ganho de peso, com perda de tecido adiposo e protéico. O contrário é observado na lesão do VMH, evidenciando-se aumento da atividade parassimpática vagal e diminuição da atividade simpática, acompanhado de hiperfagia em camundongos, ratos, cães, macacos, galinhas e até em humanos, evoluindo com hiperinsulinemia e obesidade (ROHNER-JEANRENAUD, 1995; HARRIS, 1993; BRAY et al., 1981).

O PVN é local de secreção de neuropeptídeo Y (NPY), somatostatina e hormônio liberador da tireotrofina (TRH). Lesão do PVN causa hiperfagia, ganho de peso e hiperglicemia. A hiperglicemia, neste caso, é determinada por ação vagal na produção de glucagon pelas células α das ilhotas pancreáticas, causando hiperinsulinemia secundariamente. Nas condições de normalidade, as informações do estado de balanço de energia e de nutrientes são recebidas da periferia pelo PVN. Estas informações são moduladas pelo hormônio liberador do hormônio adrenocorticotrópico (CRF), que por sua

vez estimula o SNA simpático e diminui a ingestão alimentar (HARRIS, 1993; SIMS e LORDEN, 1986; REICHLIN, 1998). A injeção cerebral, de forma crônica, do CRF provoca redução da ingestão alimentar, perda de peso e de gordura corporal que estão relacionados ao aumento da atividade simpática e à redução da atividade parassimpática. Em contrapartida, a injeção de NPY provoca aumento da ingestão alimentar, aumento de peso e de gordura corporal, hiperinsulinemia e níveis de leptina plasmática, com um aumento da atividade parassimpática e decréscimo da atividade simpática (ROHNER-JEANRENAUD, 1995; TOMASZUK et al., 1996; FLIER e FOSTER, 1998). Os principais sítios de ação do NPY estão localizados no hipotálamo, mais especificamente no núcleo arqueado do hipotálamo (ARC) e PVN (LEIBOWITZ, 1995; McMINN et al., 1998). Por outro lado, a injeção intraventricular cerebral de leptina provoca diminuição dos níveis de NPY no ARC e aumenta os níveis do CRF no PVN, culminando com inibição da ingestão alimentar (SCHWARTZ et al., 1996; MEISTER, 2000; HENRY et al., 1999).

Dentre as possíveis etiologias da obesidade, encontra-se a obesidade de causas neuroendócrinas e, dentre estas, a obesidade por lesão do hipotálamo (BRAY, 1979a; BRAY, 1979b). A obesidade por lesão hipotalâmica é uma síndrome rara e pode ser reproduzida experimentalmente em animais. Em humanos, existem situações especiais em que se podem evidenciar a influência do hipotálamo na ingestão alimentar e composição corporal. Desde os relatos de Babinski em 1900 e Frölich em 1901, foram descritos mais de cem casos de obesidade associada à lesão hipotalâmica. No homem, as principais causas de lesão hipotalâmica são o trauma, neoplasias malignas, doenças inflamatórias, leucemia, alterações anatômicas, alterações vasculares, radioterapia e outras (BRAY, 1979a; BRAY, 1979b; SUZUKI et al., 1990; REICHLIN, 1998). Acredita-se que o mecanismo comum do ganho de peso seja hiperfagia de início relativamente súbito. Em sessenta pacientes com diagnóstico de doença hipotalâmica comprovada por necropsia, 20% destes apresentavam obesidade e hiperfagia (REICHLIN, 1998). Este quadro é acompanhado por hipertrofia do tecido adiposo, hiperinsulinemia intratável e alteração da resposta da secreção do hormônio do crescimento (GH), sob estímulo de injeção de arginina e levodopa. Estes efeitos podem ser explicados pela destruição de áreas do hipotálamo, próximas ao VMH (BRAY, 1979a; BRAY, 1979b; SUZUKI et al., 1990). Evidenciaram-se neurônios gigantes multinucleados no ARC de alguns pacientes intensamente obesos, e hipertrofia neuronal da *pars subventricularis* do ARC em pacientes com anorexia nervosa, que, até então, era atribuída às alterações do VMH

e LHA (ULE e CZERNOBILSKY, 1984). Obesidade (do latim *obesus*) é definida como aumento da quantidade ou acúmulo de gordura corporal de forma difusa ou localizada, acompanhada de aumento de peso corporal (HALPERN e MANCINI, 1996; BRAY, 1979b). Para determinar se o indivíduo é obeso ou apresenta aumento de peso devido ao aumento de sua massa magra, utilizam-se métodos para mensurar o percentual de gordura corporal, de forma direta, por análise da composição corporal da carcaça, ou por métodos indiretos, baseados em estudos biométricos, radiológicos, impedância bioelétrica ou outros (BRAY, 1979b; HALPERN e MANCINI, 1996; SICHIERI, 1998; SWAN, 1999; BRAY, 1979b; FLIER e FOSTER, 1998; PEREIRA, 1998).

Experimentalmente, pode-se reproduzir obesidade através de lesão bilateral do VMH, e através de lesão do ARC por injeção de glutamato monossódico (MSG), que é acompanhada de hipossomatotropismo. Em nosso meio, temos utilizado o MSG (Aji no moto®), experimentalmente, que injetado na fase neonatal do animal, atua como neurotoxina, causando importante destruição dos neurônios da região do ARC principalmente, provocando-se uma síndrome, basicamente, caracterizada por adiposidade e hipossomatotropismo (TANAKA et al., 1978; SILVA, 1995; DAWSON et al., 1997). O ARC é conhecido como local de secreção de neurotransmissores, peptídeos e de hormônios liberadores hipofisiotróficos como GH-RH, hormônio liberador do hormônio luteinizante, NPY, CRF, somatostatina, substância P, β -endorfina, dopamina, galamina, neurotensina, polipeptídeo pancreático e pró-encefalina, e a lesão desta região na fase neonatal implica importantes efeitos na função neuroendócrina (REMKE et al., 1988; MARMO et al., 1994; NEMEROFF et al., 1977; NEMEROFF et al., 1978; MISKOWIAK e PARTIKA, 1993; KUBOTA et al., 1994; DePAOLO e STEGER, 1985; REICHLIN, 1998). Tais lesões hipotalâmicas e suas conseqüências na função neuroendócrina após a injeção de MSG, na fase neonatal, foram descritas por alguns autores que demonstraram que estas lesões ocorrem principalmente no ARC (HOLZWARTH-McBRIDE et al., 1976a; HOLZWARTH-McBRIDE et al., 1976b). Estes resultados não foram confirmados por outros autores (ADAMO e RATNER, 1970; NAKAMURA, 1975; REYNOLDS et al., 1971). Estas diferentes opiniões podem ser explicadas por diferentes dosagens, horários de administração, vias de administração e espécies animais utilizadas. Acredita-se que em quase todos os modelos de obesidade induzida por lesão hipotalâmica, a hiperinsulinemia de jejum que se observa, seja devido à hiperatividade parassimpática do SNA, mediada através do nervo vago, causando

hipersecreção pancreática de insulina (SILVA, 1995). Em vários trabalhos, observou-se que os ratos injetados com MSG na fase neonatal são hipofágicos (BETRÁN et al. 1992; SCALLET e OLNEY, 1986; MORI et al., 1999; STRICKER-KRONGRAD et al., 1996; BECK et al., 1997; BODNAR et al., 1986). Entretanto, este achado não foi confirmado por outros autores (SIMSON et al., 1977; REMKE et al., 1988), que verificaram que estes são hiperfágicos.

A vagotomia troncular (VT) subdiafragmática reverte e impede a progressão da obesidade induzida em ratos com lesão bilateral do VMH e, também, na obesidade geneticamente obtida, desde que realizada em fases muito precoces da vida do animal, evoluindo com redução do consumo alimentar e interrupção do estímulo parassimpático para a secreção de insulina em nível pancreático (SILVA, 1995; POWLEY e OPSAHL, 1974; INOUE e BRAY, 1977; BERTHOUD e JEANRENOUD, 1979; ROHER-JEANRENOUD et al., 1983; BRAY et al., 1981). A VT provoca efeitos aversivos à ingestão alimentar, náuseas, disfagia, impacção alimentar e estase gástrica, dificuldade de esvaziamento gástrico para alimentos sólidos, “dumping syndrome” para alimentos líquidos, redução da habilidade de digestão alimentar, distensão e desconforto visceral nos ratos (SCLAFANI e LUCAS, 1996; SCLAFANI, 1987; KING e FROHMAN, 1982). Sabendo-se que as vias comuns das possíveis causas da obesidade por lesão hipotalâmica são hiperfagia e hiperinsulinemia e, que a VT pode reverter estes efeitos nos ratos com lesão do VMH, passamos a realizar a VT nos ratos que foram submetidos à injeção com MSG. Na literatura, ainda não existe estudo publicado a respeito de VT em ratos injetados com MSG na fase neonatal.

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi verificar os efeitos da VT sobre o rato injetado com MSG, assim divididos:

- 1- Avaliar se a VT, realizada aos 30 dias de vida, altera o peso, o CNA, o índice de Lee e o percentual de gordura perigonadal do rato, injetado com MSG na fase neonatal, aos 90 dias de vida.
- 2- Avaliar se a VT, realizada aos 30 dias de vida, altera o consumo alimentar do rato, injetado com MSG na fase neonatal, dos 30 aos 90 dias de vida.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 INDUÇÃO DA OBESIDADE POR LESÃO HIPOTALÂMICA EXPERIMENTAL

A primeira descrição de lesão hipotalâmica associada à obesidade foi publicada por MOHR em 1840, citado por BRAY e YORK (1979). Posteriormente, FROHLICH, em 1900, e BABINSKI, em 1901, descreveram tumores na região hipotalâmica que estavam associados à obesidade, atrofia de glândulas, redução na acuidade visual, aumento de pressão intracraniana e baixa estatura, conhecida como síndrome adiposo-genital em humanos, que foi mais bem estudada em cães e gatos, em 1939 (BRAY e YORK, 1979). Os estudos experimentais com animais iniciaram-se com Smith, em 1927, que demonstrou que a remoção da pituitária sem lesão do hipotálamo não produzia obesidade e que a lesão do hipotálamo com injeções de ácido crômico, mesmo com a pituitária íntegra, estava associada à obesidade (BRAY e YORK, 1979). Em 1939, HETHERINGTON e RANSON documentaram que lesões eletrolíticas, restritas à região do VMH bilateralmente, poderiam estar associadas à obesidade. Vários trabalhos seguiram-se a este, enfatizando a importância do componente da hiperfagia nesta obesidade (BRAY e YORK, 1979; BRAY et al., 1981).

O hipotálamo passou a ser reconhecido como determinante no equilíbrio entre ingestão alimentar e necessidades calóricas do organismo. Dentre os vários núcleos hipotalâmicos, destacaram-se o VMH e a LHA. O VMH passou a ser considerado como o “centro da saciedade” e a LHA como o “centro da fome” (ROHNER-JEANRENAUD, 1995).

A hiperatividade do nervo vago passou a ter importância marcante na obesidade etiológicamente ligada a alterações hipotalâmicas e a utilização do MSG na indução de adiposidade iniciou com OLNEY, a partir de 1969 (BRAY e YORK, 1979). A partir da década de 1980, vários trabalhos a respeito de novos neurotransmissores em nível de sistema nervoso central (SNC), como NPY e, na década de 1990, a leptina, passaram a ser objetivo de vários estudos.

Existem diferentes modelos experimentais para se estudar a obesidade e, para tanto, podem ser utilizadas diversas espécies animais, como roedores, gatos, cães, coelhos, galinhas e macacos (KING e FROHMAN, 1982; BRAY e YORK, 1979; RIBEIRO et al., 1995). Os modelos mais utilizados são os provocados por lesões hipotalâmicas, principalmente do VMH e núcleos adjacentes, através de lesão eletrolítica, por radiofrequência (HOLZWARTH-

McBRIDE et al., 1976a; HOLZWARTH-McBRIDE et al., 1976b), por remoção mecânica (GOLD et al., 1980) ou quimicamente por drogas. Dentre as drogas, pode-se utilizar bipiperidil-mostarda (SCALLET e OLNEY, 1986), MSG, norepinefrina (GOLD et al., 1980), nitroquinolina, aureotioglucoose (GTG), insulina, corticosteróides, ciproheptadine, fenotiazina e outras (BRAY e YORK, 1979). Apenas como citação, existem outros modelos de obesidade. Dentre eles, pode-se utilizar modelos geneticamente obesos de ratos e camundongos (SILVA, 1995; BRAY e YORK, 1979; GOODMAN e SOLIMAN, 1991; UDUPI et al., 1997); pode-se induzi-la através de dieta hipercalórica via oral ou intragástrica, administrando-se dietas extremamente palatáveis aos roedores (SCLAFANI, 1987; SNOWDON e EPSTEIN, 1970; BRAY e YORK, 1979); modelos endócrinos, obtidos por ooforectomia bilateral em ratas (GOLD et al., 1980), por administração excessiva de glucocorticóides em *hamsters* e induzindo-se hipotireoidismo (BRAY e YORK, 1979).

A participação do SNA, nestes modelos experimentais, é muito importante. As catecolaminas inibem a secreção de insulina e a estimulação elétrica do nervo vago e administração de agentes colinérgicos potencializam a secreção de insulina estimulada por glicose (SILVA, 1995; SMITH e PORTE, 1976). O funcionamento do SNA em ratos altera-se pela lesão bilateral do VMH, levando à redução da mobilização de ácidos graxos sob estresse (INOUE e BRAY, 1977) e ao aumento da secreção de insulina, induzida por substratos, mediada pelo nervo vago. A lipólise em tecido adiposo marrom está diminuída pelo bloqueio do SNA simpático e pela ação da hiperinsulinemia (ROHNER-JEANRENAUD et al., 1992; JEANRENAUD, 1985). A lipogênese está estimulada, sendo uma das causas da obesidade. Em ratos, a lesão bilateral do VMH causa hipoatividade do SNA simpático e hiperatividade vagal e, conseqüentemente, hiperinsulinemia (BRAY, 1991; ROHNER-JEANRENAUD et al., 1983; ROHNER-JEANRENAUD e JEANRENAUD, 1985; BRAY et al., 1981). Além disto, estes animais com lesão do VMH apresentam aumento nos reflexos da digestão, melhorando a eficiência digestiva e absorptiva intestinal (KING e FROHMAN, 1982).

Nos modelos em que existe algum tipo de lesão no SNC, principalmente do hipotálamo, acredita-se que o mecanismo de obesidade mediado pelo nervo vago, através de hiperinsulinemia, seja muito importante, porém não exclusivo, sendo que King propõe que não mais que 40% do ganho de peso na obesidade induzida pelo hipotálamo seja devido à hiperinsulinemia mediada pelo nervo vago, mas por outros fatores, dentre esses, a deficiência

do GH no modelo com injeção de MSG, por exemplo, (KING e FROHMAN, 1982; MAITER et al., 1991). Estes animais evoluem com hiperinsulinemia de jejum (INOUE e BRAY, 1977), normoglicemia, hiperfagia, acompanhado de aumento da massa de tecido adiposo e alteração na resposta das ilhotas pancreáticas isoladas à glicose e a neurotransmissores (SILVA, 1995). Discordando, Sclafani sugere que a hiperinsulinemia seja consequência e não causa da hiperfagia (SCLAFANI, 1981). O componente de hiperfagia depende do ARC e VMH, que controlam a saciedade (SCALLET e OLNEY, 1986; KING e FROHMAN, 1982).

A síndrome da obesidade, dentre essas a obesidade hipotalâmica, tem duas fases: a primeira, dinâmica, caracteriza-se por aumento de ingestão alimentar e rápido ganho de peso; a segunda, estática, caracteriza-se por ingestão alimentar próxima à habitual e com manutenção da obesidade acumulada (KING e FROHMAN, 1982). A explicação mais aceita pela literatura, para a maior adiposidade destes animais e até no homem em algumas circunstâncias, é a hipertonia parassimpática vagal com hiperinsulinemia e hiperfagia.

2.2 AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL DO RATO

Um problema muito comum nos estudos de variação de peso corporal é a estimativa do conteúdo de gordura corporal, sem a realização de trabalhosos métodos químicos de extração de gordura da carcaça e sem o sacrifício do animal. Apesar disto, este seria o método ideal (BERNARDIS e PATTERSON, 1968; STEPHENS, 1980). Muitos autores utilizam um índice de massa corpórea, o índice de Lee, que é a razão da raiz cúbica do peso corporal (em gramas) sobre o CNA (em centímetros), considerando-o razoável indicador de obesidade (NOMURA et al., 1987; FREEMAN et al., 1985; WELLMAN et al., 1984; KANAREK e MARKS-KAUFMAN, 1979; BERNARDIS et al., 1982a; BERNARDIS et al., 1982b; DUBUC, 1976; POWLEY e MORTON, 1976; COSCINA et al., 1985; HEFCO e ROTINBERG, 1977; FISLER et al., 1995). Na sua indicação original, Lee utilizou este índice biométrico para verificar o estado nutricional do animal. Os primeiros trabalhos utilizando o índice de Lee para mensuração de obesidade foram de Hetherington, em 1943, citado por BERNARDIS e PATTERSON (1968), Szentagothai, Flerko, Mess e Halasz, em 1962, citados por STEPHENS (1980), cujos resultados foram corroborados pelos resultados de Bernardis e Patterson, em seus estudos em ratos com lesão hipotalâmica (BERNARDIS e PATTERSON, 1968). Estes autores demonstraram a correlação da gordura corporal com o

índice de Lee nos ratos submetidos à lesão bilateral do VMH, tanto na fase adulta quanto na fase de desmame. Mas, nestes trabalhos não se obteve a mesma correlação com os ratos do grupo controle. Também se questionou o uso do índice de Lee para mensuração em camundongos submetidos à lesão hipotalâmica por GTG. Stephens cita diversos trabalhos com diferentes percentuais de gordura em ratos, sem correlação adequada com o índice de Lee (STEPHENS, 1980). Cox, em 1985, comenta que o índice de Lee é consideravelmente impreciso na mensuração da obesidade, após obter o percentual de gordura da carcaça de vários modelos experimentais de obesidade em ratos e camundongos, através de mensuração da água da carcaça do animal (COX et al., 1985). Em contrapartida, em 1979, Kanarek e Marks-Kaufman demonstraram uma correlação muito fidedigna entre índice de Lee e percentagem de gordura corporal em ratos, que foram submetidos à dieta líquida rica em sucrose e que se apresentaram obesos, quando comparados aos ratos do grupo controle, apesar de apresentarem o mesmo peso (KANAREK e MARKS-KAUFMAN, 1979). Coscina observou aumento de peso e maior adiposidade nos ratos com lesão hipotalâmica, quando comparados aos ratos do grupo controle, evidenciando-se confiável correlação do aumento do índice de Lee com o aumento do tecido adiposo branco perigonadal, tecido adiposo marrom interescapular (COSCINA et al., 1985), ácidos graxos livres, triglicerídeos e colesterol séricos (HEFCO e ROTINBERG, 1977). A correlação do índice de Lee com obesidade não foi obtida no trabalho de Stephens, cuja explicação seria de que, quando existisse acúmulo de gordura sem aumento de peso do animal, a correlação com o índice de Lee não seria confiável (STEPHENS, 1980). A explicação mais aceita para este fato mostra o CNA como um fator de predição relativamente frágil para determinação da massa de gordura livre em animais de mesma idade e história nutricional similares. Empiricamente não seria um bom índice para mensuração da obesidade. Mas, quando a proporção de peso ocupado por gordura fosse relativamente mais alta que a massa magra, haveria uma fidedignidade aceitável para o índice de Lee. Este padrão de distribuição de massa gordurosa pode ser encontrado nos ratos com lesão de VMH, tornando o índice de Lee confiável na mensuração da obesidade destes ratos (STEPHENS, 1980), apesar do peso semelhante ao dos animais do grupo controle (BERNARDIS et al., 1982a). A correlação entre índice de Lee e percentual de gordura corporal apresenta-se alta quando o limite de valores de percentual de gordura é amplo; mesmo assim, ainda pode ser impreciso. Quando o limite de valores do percentual de gordura corporal é pequeno, a correlação reduz-se acentuadamente (COX et al., 1985).

2.3 EFEITOS DO MSG (GLUTAMATO MONOSSÓDICO)

2.3.1 DEFINIÇÃO

O MSG é uma das formas do aminoácido dicarboxílico, L-glutamato, sendo utilizado na culinária como condimento alimentar, como substituto do sal e composição de vários produtos alimentares, além de ser componente de várias drogas, não oferecendo toxicidade para seu consumo em humanos (BETRÁN et al., 1992; FRIEDER e GRIMM, 1984). O MSG pode ser utilizado, experimentalmente, como aminoácido citotóxico (neurotoxina) (MISKOWIAK e PARTYKA, 1993), quando injetado na fase neonatal, em ratos e camundongos, produzindo-se uma síndrome com alterações endócrinas e metabólicas, caracterizada, basicamente, por redução do crescimento corporal e adiposidade (SILVA, 1995; DAWSON et al., 1997; KANAREK e MARKS-KAUFMAN, 1981; CAMERON et al., 1978; HAMAOKA e KUSUNOKI, 1986; SOUZA, 1999).

2.3.2 MECANISMO DE AÇÃO

Quanto mais jovens os ratos ao serem injetados com solução de MSG, mais sensíveis aos seus efeitos neurotóxicos (SERESS, 1982). Quando o MSG é administrado por via oral para a fêmea em gestação, especialmente na segunda e terceira semanas, o mesmo atravessa a barreira placentária e afeta a respectiva prole, com a mesma eficiência se o fosse injetado (FRIEDER e GRIMM, 1984). Os efeitos são devidos à picnose e ao intumescimento celular, causando destruição de 80% a 90% dos neurônios, principalmente da região do ARC, e também da eminência média, área postrema do hipotálamo, retina, nervo óptico, giro denteado do hipocampo e região pré-óptica. Desta forma, quando injetado na fase neonatal, altera o funcionamento normal do eixo pituitário-hipotalâmico do animal, pela destruição parcial do sistema tuberoinfundibular colinérgico e dopaminérgico do hipotálamo (SILVA, 1995; SCALLET e OLNEY, 1986; SERESS, 1982; HOLZWARTH-McBRIDE et al., 1976a; HOLZWARTH-McBRIDE et al., 1976b; NASCIMENTO CURI et al., 1991; RIBEIRO et al., 1989; NEMEROFF et al., 1978; FRIEDER e GRIMM, 1984; NEMEROFF et al., 1977; FISHER et al., 1991; MISKOWIAK e PARTYKA, 1993; SHAPIRO et al., 1986; DAWSON

et al., 1997; DOLNIKOFF et al., 1988; KUBOTA et al., 1994; TANAKA et al., 1978; OTOYA et al., 1996; LIMÃOS et al., 1988; SHAPIRO et al., 1986).

A região do ARC mais atingida se localiza na sua parte anterior, que está próximo ao VMH. Em ratos, a parte anterior do ARC corresponde a 55% do total de neurônios do referido núcleo. Os neurônios MSG sensíveis são dopaminérgicos, observando-se importante redução dos níveis de dopamina no hipotálamo medial-basal. Apesar da parte posterior do ARC ser constituída por neurônios dopaminérgicos, esta não é significativamente afetada pelo MSG (SERESS, 1982). Acredita-se que o aminoácido glutamato seja o mais importante neurotransmissor excitador no hipocampo, no córtex, no cerebelo e no hipotálamo. Existem neurônios que são mais resistentes ao efeito neurotóxico do glutamato e esta diferença seria consequência de diferentes tipos de receptores, diferentes sistemas mensageiros secundários e diferentes níveis de ativação de canais iônicos. Sabe-se que a destruição do ARC pelo MSG leva à redução de concentração de substância P e substância K no PVN (MISKOWIAK e PARTYKA, 1993). Observaram-se alterações significativas do padrão histológico à microscopia eletrônica em eminência média, sendo o ARC o maior contribuinte neuronal para esta área. Anatômica e funcionalmente o ARC apresenta muitas conexões. O maior controle dos neurônios parvicelulares hipotalâmicos sobre a pituitária deve-se à produção, nesta área, dos hormônios liberadores, que se projetam na eminência média e deste ponto até o plexo capilar portal cerebral (HOLZWARTH-McBRIDE et al., 1976a; HOLZWARTH-McBRIDE et al., 1976b).

Os resultados de Otoyá sugerem que os efeitos do MSG em nível de receptores do ácido *N*-methyl-D-aspartico de áreas do hipotálamo e áreas adjacentes sejam importante no mecanismo de lesão neuroendócrina em roedores (OTOYA et al., 1996).

2.3.3 AÇÃO SOBRE O VMH

O VMH é considerado um dos centros controladores do metabolismo das gorduras (ZHANG et al., 1994). Acredita-se que cerca de dois terços ventrais do VMH, além do ARC, possam ser lesados pelo MSG, em camundongos, constatando-se redução de termogênese e lipólise no tecido gorduroso marrom (YOSHIOKA et al., 1991; TANAKA et al., 1978). Ratos injetados com MSG, na fase neonatal, apresentam redução do ácido ribonucleico (RNA) nas células do VMH, com 12 semanas de vida, indicando que a adiposidade pode ser

devido à hipofunção das células do VMH (ZHANG et al., 1994) e redução do número de células neste núcleo (SUN et al., 1991). As oscilações do RNA indicam atividade funcional destas células. A atividade do VMH está inversamente relacionada à deposição da massa gordurosa. Ratos desnutridos na fase neonatal apresentam importante decréscimo da massa gordurosa e aumento de RNA nas células do VMH (ZHANG et al., 1994).

2.3.4 PRODUÇÃO DE HORMÔNIOS LIBERADORES

Acredita-se que o ARC seja o local de produção do hormônio liberador do hormônio luteinizante e hormônio liberador do hormônio folículo estimulante. O TRH é encontrado no ARC e também em outros centros. Desta forma, o ARC torna-se importante na regulação da função gonadal pituitária e, pelo menos parcialmente, na regulação pituitária-tireóide (HOLZWARTH-McBRIDE et al., 1976a; HOLZWARTH-McBRIDE et al., 1976b). Também se acredita que o ARC seja o principal local de produção de GH-RH e que as células nervosas que o produzem são destruídas pelo MSG, na fase neonatal (KUBOTA et al., 1994). Nemeroff observou que, nos ratos injetados com MSG, havia concentrações normais de TRH, hormônio liberador do hormônio luteinizante e somatostatina no cérebro, e concentrações normais de neurotransmissores no hipotálamo, como a norepinefrina, serotonina e ácido glutâmico descarboxilase. Nestes mesmos animais, observou-se nível reduzido, no ARC e na eminência média, de colina-acetiltransferase e dopamina (NEMEROFF et al., 1978).

2.3.5 EFEITOS NO ANIMAL – SÍNDROME INDUZIDA PELO MSG

Os ratos injetados com MSG apresentam uma síndrome constituída de excessiva adiposidade, hipoatividade, decréscimo no CNA, redução de massa protéica, baixo peso, índice de Lee elevado, automutilação da cauda e redução da massa de glândulas endócrinas (REMKE et al., 1988; SILVA, 1995; ZHANG et al., 1994; DOLNIKOFF et al., 1988; BETRÁN et al., 1992; REMKE et al., 1991; DOLNIKOFF et al., 1988; RIBEIRO et al., 1989; SERESS, 1982; NASCIMENTO CURI et al., 1991; NEMEROFF et al., 1977; NEMEROFF et al., 1978; ZHANG et al., 1994). Alguns autores não observaram menor peso nos ratos injetados com MSG, quando comparados com os do grupo controle (MISKOWIAK

e PARTYKA, 1993). Camundongos injetados com MSG, na fase neonatal, também apresentaram índice de Lee aumentado aos 30, 60 e 90 dias de vida (CAMERON et al., 1978).

2.3.6 EFEITOS NOS ÓRGÃOS DOS ANIMAIS

Em ratos injetados com MSG, o peso absoluto e relativo de vários órgãos, como pituitária, fígado, coração, baço, pâncreas e glândulas adrenais, estão reduzidos (SILVA, 1995; REMKE et al., 1988; DOLNIKOFF et al., 1988; SCLAFANI, 1987; HOSSNE et al., 1986/1987). Ocorre o contrário nos ratos com lesão do VMH, onde se observa aumento no peso de vários órgãos, como fígado, pâncreas, intestino delgado e intestino grosso (KIBA et al., 1991; SILVA, 1995), pois não há alteração no metabolismo protéico, porque não há alteração do metabolismo do GH, fato que ocorre nos ratos injetados com MSG. Observou-se que as glândulas adrenais de camundongos injetados com MSG não são afetadas (HOLZWARTH-McBRIDE et al., 1976a; HOLZWARTH-McBRIDE et al., 1976b; NEMEROFF et al., 1978).

Também se observou que, em camundongos injetados com MSG, o desenvolvimento dos órgãos, em relação ao peso, evolui de três formas diferentes. O primeiro grupo de órgãos, coração, pulmões, baço, pâncreas, rins, testículos, cérebro e glândulas submandibulares permaneceram abaixo do peso, em relação ao controle, durante o crescimento do animal. O segundo grupo, fígado e estômago permaneceram abaixo do peso até 12 semanas de vida e passaram a peso semelhante ao controle após 16 semanas de vida, sendo que o fígado fica infiltrado de gordura nesta fase. O terceiro grupo, gordura epididimal, intestino delgado e cólon permaneceram abaixo do peso, em relação ao grupo controle, até quatro semanas de vida e tornaram-se mais pesados que os do grupo controle depois de oito semanas de vida (HAMAOKA e KUSUNOKI, 1986). O intestino delgado dos camundongos evolui com hipoplasia das criptas, até quatro semanas de vida, e após oito semanas, apresenta-se com hiperplasia e hipertrofia crescentes das criptas. Também existe maior atividade das enzimas dissacaridases jejunais. Estas observações sugerem a grande capacidade digestiva e absorptiva intestinal destes animais que, somados ao baixo gasto energético, principalmente hepático, também contribuem para o desenvolvimento da obesidade nestes roedores (HAMAOKA e KUSUNOKI, 1986).

Em camundongos, observa-se que o pico sérico do MSG injetado ocorre em 60 minutos e retorna aos níveis anteriores em 6 a 8 horas. Desta forma, a supressão da atividade proliferativa celular dos órgãos dos animais não ocorre por ação tóxica direta pelo MSG, mas por distúrbio do sistema hipofisário-hipotalâmico (HAMAOKA e KUSUNOKI, 1986).

2.3.7 GH

Os níveis circulantes de GH, sua secreção basal e pulsátil, apresentam-se reduzidos (DOLNIKOFF et al., 1988; MISKOWIAK e PARTYKA, 1993; SHAPIRO et al., 1986; DePAOLO e STEGER, 1985; MAITER et al., 1991), bem como o GH-RH, o que explicaria a redução do tamanho do esqueleto do animal (KUBOTA et al., 1994). Nos ratos injetados com MSG na fase neonatal, observam-se níveis diminuídos de somatostatina no ARC e eminência média, e níveis aumentados de somatostatina no pâncreas e antro gástrico (DePAOLO e STEGER, 1985). Como o GH é calorífero e mobiliza lipídeos, a redução deste poderia contribuir para a deposição de gordura nos ratos injetados com MSG (DAWSON et al., 1997; REMKE et al., 1988; SILVA, 1995; ZHANG et al., 1994; DOLNIKOFF et al., 1988; BETRÁN et al., 1992; REMKE et al., 1991; GROSSMAN et al., 1986; ROMAGNANO et al., 1982).

2.3.8 CAPACIDADE REPRODUTIVA

Os ratos injetados com MSG apresentam diminuição na capacidade reprodutiva, bem como redução do peso de pituitária anterior (MISKOWIAK e PARTYKA, 1993), gônadas, útero e próstata. Na observação histológica, os ovários, testículos e pituitária são normais. Constatou-se comportamento sexual normal, contudo as fêmeas eram inférteis (SERESS, 1982). Discordante deste achado, Shapiro observou redução do volume de glândulas adrenais e gônadas mais intensamente nas fêmeas do que nos machos. Apesar disto, constatou-se que estes animais eram férteis (SHAPIRO et al., 1986). Os níveis de prolactina, hormônio folículo estimulante e hormônio luteinizante são normais nas fêmeas de ratos (DOLNIKOFF et al., 1988; KUBOTA et al., 1994), com discreta redução de estradiol e testosterona séricos (KUBOTA et al., 1994). Nos ratos machos, injetados com MSG, pode-se observar níveis de prolactina séricos elevados (NEMEROFF et al., 1978).

Os camundongos injetados com MSG apresentam ovários e testículos diminuídos. Apesar disto, a capacidade reprodutiva dos camundongos machos não é significativamente afetada (HOLZWARTH-McBRIDE et al., 1976a; HOLZWARTH-McBRIDE et al., 1976b).

2.3.9 CONSUMO ALIMENTAR E ADIPOSIDADE

Alguns autores constataram que os ratos injetados com MSG na fase neonatal apresentaram-se hipofágicos na idade adulta e que a adiposidade, nestes casos, seria exclusivamente metabólica e não decorrente também do aumento do consumo alimentar (NEMEROFF et al., 1977; KANAREK e MARKS-KAUFMAN, 1981; SUN et al., 1991; BETRÁN et al. 1992; SCALLET e OLNEY, 1986; MORI et al., 1999; STRICKER-KRONGRAD et al., 1996; BECK et al., 1997; BODNAR et al., 1986; NIKOLETSEAS, 1977; KANAREK et al., 1979). Divergentes desta comprovação, outros autores evidenciaram que estes ratos se apresentaram hiperfágicos em relação ao grupo controle (SIMSON et al., 1977; REMKE et al., 1988). Também se constatou que os ratos injetados com MSG consomem menos proteínas, mais carboidratos e semelhantes quantidades de gordura, quando comparados aos do grupo controle (KANAREK e MARKS-KAUFMAN, 1981).

Os ratos injetados com MSG podem sobreviver por mais de 21 dias, quando alimentados exclusivamente com água; em contraste, os ratos do grupo controle vivem no máximo 9 dias, em tais condições (RIBEIRO et al., 1989). A reserva lipídica retroperitoneal, dos ratos injetados com MSG, começa a diminuir apenas a partir do sexto dia de jejum absoluto, sendo que, nesta fase, os ratos do grupo controle perdem muito mais reserva lipídica que os ratos injetados com MSG. Estes conseguem manter altos níveis de lipídeos no fígado, mesmo no jejum. Isto permite sobrevivência prolongada, em função das reservas lipídicas (RIBEIRO et al., 1989). Os ratos machos, injetados com MSG no período neonatal, na fase adulta apresentam aumento da lipogênese no fígado, retroperitônio e testículos. A lipogênese pode ser diminuída com administração de Triton WR 1339, um inibidor da enzima lipase lipoproteica (LPL) (NASCIMENTO CURI et al., 1991).

Há maior acúmulo de gordura nos camundongos injetados com MSG, mais acentuadamente nas fêmeas (HOLZWARTH-McBRIDE et al., 1976a; HOLZWARTH-McBRIDE et al., 1976b). Nas fêmeas de ratos, observa-se aumento da lipogênese apenas nos ovários e no retroperitônio. Não há aumento da lipogênese no fígado e nem resposta ao uso

de inibidor da LPL (NASCIMENTO CURI et al., 1991). Portanto, há uma resposta dependente do sexo do animal no desenvolvimento da adiposidade induzida pelo MSG. O acúmulo de gordura deve-se ao aumento da síntese de ácidos graxos (lipogênese “de novo”) e à reduzida mobilização de gorduras (NASCIMENTO CURI et al., 1991). Existe uma atividade aumentada da LPL no retroperitônio e gônadas dos ratos, sendo que apenas nos ratos machos observa-se aumento da atividade da LPL no fígado (NASCIMENTO CURI et al., 1991; MARMO et al., 1994). Em ratos, a adiposidade induzida pelo MSG na fêmea é mais intensa que no macho, em virtude do decréscimo da atividade ovariana, com provável redução dos níveis de estrogênios, além da hipercorticosteronemia (NASCIMENTO CURI et al., 1991; NEMEROFF et al., 1977). Observa-se hipertrofia celular do tecido adiposo de gônadas e retroperitônio dos ratos machos injetados com MSG, caracterizando adiposidade do tipo hipertrófico (NASCIMENTO CURI et al., 1991; OCHI et al., 1988). A capacidade termogênica do tecido adiposo marrom e a taxa metabólica basal estão diminuídas (REMKE et al., 1988; SILVA, 1995; BETRÁN et al., 1992), em razão da menor atividade simpática neste tecido (ARNDT et al., 1991; SILVA, 1995), também constatado em camundongos injetados com MSG (YOSHIOKA et al., 1991). Também se observa hipertrigliceridemia nos ratos com adiposidade induzida pelo MSG (ZHANG et al., 1994; DAWSON et al., 1997; CHIKAMORI et al., 1977), além de maior nível de ácidos graxos livres no plasma (CHIKAMORI et al., 1977). A composição da gordura dos ratos injetados com MSG demonstra uma redução na razão da concentração de ácido linoleico sobre a concentração do ácido palmítico, muito similar aos efeitos da insulina. Tais alterações não são afetadas pela ingestão alimentar ou hipofisectomia. Todas estas alterações estão diretamente correlacionadas com o grau de adiposidade e peso da gordura epididimal (CHIKAMORI et al., 1977; MARMO et al., 1994).

Observa-se hiperinsulinemia por aumento da secreção de células β das ilhotas pancreáticas (CHIKAMORI et al., 1977; BERTHOUD e JEANRENAUD, 1979), que estão associadas à atividade lipogênica e da LPL, em ratos com adiposidade induzida pelo MSG (YOSHIOKA et al., 1991). Camundongos adultos, injetados com MSG na fase neonatal, apresentaram aumento da adiposidade, hiperinsulinemia e normoglicemia de jejum, quando comparados com os do grupo controle, aos 30, 60 e 90 dias de vida (CAMERON et al., 1978).

2.3.10 INSULINEMIA E GLICEMIA

Em ratos, a injeção de MSG provoca hiperatividade colinérgica hipotalâmica, aumentando a tonicidade vagal e induzindo a alterações secretórias no pâncreas, com hiperinsulinemia de jejum e adiposidade (SILVA, 1995; CHIKAMORI et al., 1977). Observa-se aumento de 20% da atividade da enzima acetil colinesterase nos homogeneizados de fígado e pâncreas de camundongos injetados com MSG aos 30, 60 e 90 dias de vida, o que indica maior atividade colinérgica no pâncreas, principalmente nas ilhotas pancreáticas que são mais inervadas que o tecido acinoso (SILVA, 1995). Atef e colaboradores também demonstraram aumento do fluxo sanguíneo nas ilhotas pancreáticas de ratos obesos com lesão hipotalâmica, mediada por fibras colinérgicas vagais (ATEF et al., 1992; ATEF et al., 1995). Ocorre insulinemia basal mais alta (HIRATA et al., 1997), apesar de normoglicemia, que é uma característica da fase estacionária da obesidade, quando os adipócitos atingem um diâmetro de 100 μ m, e, assim, tendem à resistência à insulina (SILVA, 1995; REMKE et al., 1988). Na obesidade em geral, a hiperinsulinemia tem importante papel na sensibilidade à própria insulina (SCLAFANI, 1981). Apesar do certo grau de resistência periférica à insulina, ainda existe hipersensibilidade à mesma, pelo menos *in vitro*, que sobrepuja a resistência e é importante na gênese da adiposidade (MARMO et al., 1994). Estas alterações estão presentes, também, nos ratos com lesão bilateral do VMH (CAMPFIELD e SMITH, 1983; ZHANG et al., 1994).

Em camundongos, no tecido gorduroso branco, tecido gorduroso marrom, músculo esquelético e coração, há redução dos receptores GLUT 4, sugerindo que a adiposidade observada na injeção de MSG esteja vinculada à modulação deste receptor em todos os tecidos sensíveis à insulina, explicando-se a resistência à insulina estimulada pela glicose e hiperinsulinemia compensatória (MACHADO et al., 1994; PAPA et al., 1997; HIRATA et al., 1997). Em camundongos injetados com MSG, com perda de peso por restrição alimentar e conseqüente redução da massa gordurosa branca e marrom, observa-se aumento do conteúdo de receptores GLUT 4 e melhora da sensibilidade à insulina por parte destes tecidos (PAPA et al., 1997).

A estimulação do nervo vago promove aumento na concentração de insulina circulante em ratos, gatos e porcos. Este efeito pode ser bloqueado pela atropina em ratos, bloqueando-se os receptores muscarínicos, o que não acontece em gatos e porcos (MILLER, 1981).

Apesar de todas estas alterações, nos ratos injetados com MSG, observam-se níveis séricos de glucagon normais (NEMEROFF et al., 1978).

2.3.11 CORTICOSTERÓIDES

Ratos injetados com MSG na fase neonatal apresentam níveis basais de corticosteróides elevados, principalmente durante o período diurno, apesar dos níveis normais de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). Os níveis elevados de corticosterona são dependentes dos níveis de ACTH, e não responsivos ao efeito supressivo de injeção de dexametasona, sugerindo comprometimento do eixo pituitário-hipotalâmico na regulação da função da glândula supra-renal (DOLNIKOFF et al., 1988; HIRATA et al., 1997).

2.3.12 METABOLISMO PROTÉICO

Os ratos injetados com MSG, quando submetidos ao jejum e alimentados exclusivamente com água, apresentam maior retenção nitrogenada, comparados aos ratos do grupo controle, otimizando a utilização de proteínas, com um menor nível plasmático de uréia, indicando que ocorre menor índice de neoglicogênese hepática a partir de substratos protéicos (RIBEIRO et al., 1989; BETRÁN et al., 1992).

2.3.13 FUNÇÃO TIREÓIDEA

Observou-se redução dos níveis hormonais na glândula tireóide dos ratos injetados com MSG, e constatou-se maior peso da glândula tireóide e maior volume da fração de epitélio, colóide e estroma da glândula quando comparados aos ratos do grupo controle. Constatou-se que os níveis séricos de hormônio tireóideo T_4 e hormônio estimulante da tireóide foram semelhantes ao controle, e que os níveis de T_3 foram mais elevados que o controle (MISKOWIAK e PARTYKA, 1993; NEMEROFF et al., 1978). Estes achados não foram obtidos em trabalho anteriormente publicado, quando se observou redução dos níveis séricos de T_3 e T_4 nos ratos injetados com MSG, quando comparados aos do grupo controle (NEMEROFF et al., 1977). O principal local de produção de TRH é o PVN, que não é destruído pela ação do MSG (MISKOWIAK e PARTYKA, 1993), sugerindo-se que o MSG

afeta o eixo pituitário-tireóideo de forma não intensa, pois os níveis de hormônios tireóideos séricos não estão muito alterados (MISKOWIAK e PARTYKA, 1993; KUBOTA et al., 1994).

2.3.14 OUTROS NEUROTRANSMISSORES

Os ratos injetados com MSG apresentam reduzidos níveis hipotalâmicos de NPY, β endorfina e dopamina (DAWSON et al., 1997). O NPY e β endorfina são estimuladores de ingestão alimentar. A sua depleção nos ratos injetados com MSG poderia contribuir para que estes animais fossem hipofágicos (DAWSON et al., 1997). O NPY, o mais importante neurotransmissor cerebral, atua principalmente em nível de ARC e PVN. Mas como o MSG destrói praticamente apenas o ARC, haveria uma parcial atuação do NPY no PVN, não sendo suficiente para atenuar seu efeito estimulante na ingestão alimentar (LEIBOWITZ, 1995; McMINN et al., 1998). Normalmente, a síntese de NPY no ARC é inibida pela insulina e o aumento da atividade do NPY no ARC está associado à redução na produção de GH, TRH, prolactina e glucocorticóides (FRANKISH et al., 1995). O NPY injetado no PVN induz hiperfagia, redução no gasto energético, obesidade e hiperinsulinemia (FRANKISH et al. 1995; SAINSBURY et al., 1997; ROHNER-JEANRENAUD, 1995), provocando aumento da lipogênese hepática, maior atividade da LPL e maior captação de glicose pelo adipócito (ROHNER-JEANRENAUD, 1995). Além disto, o NPY injetado no ventrículo cerebral propicia aumento dos níveis de ACTH e corticosterona, nos primeiros dois dias de infusão, normalizando-se em 4 a 6 dias depois de cessada a infusão (SAINSBURY et al., 1997). A injeção central de NPY propicia efeitos no trato gastrointestinal, como aumento na secreção de suco gástrico e bile (SAINSBURY et al., 1997). Acredita-se em sua importância na regulação do balanço energético e metabólico, e também pode ser encontrado em hipotálamos humanos (FRANKISH et al., 1995).

Por sua vez, a leptina é uma proteína secretada por adipócitos e tem um importante papel na regulação do apetite e adiposidade. É o sinal periférico para o hipotálamo para regulação do metabolismo energético. Há indícios da presença de receptores de leptina no ARC. Ratos injetados com MSG apresentam elevados níveis de leptina. A leptina pode suprimir o ganho de peso, depósito de gordura corporal e perigonadal, além da ingestão alimentar noturna em ratos normais, mas não afeta os ratos injetados com MSG (DAWSON et

al., 1997). O implante de minibombas osmóticas de leptina em ratos ocasionou significativa redução do peso do fígado, baço e coração, e nos níveis de somatomedina, o que não ocorreu nos ratos injetados com MSG. A administração de leptina não afeta os níveis de insulinemia dos ratos injetados com MSG, todavia reduz a insulinemia nos ratos do grupo controle (DAWSON et al., 1997). Os ratos injetados com MSG, com elevados níveis de leptina circulantes, desenvolvem adiposidade intensa (DAWSON et al., 1997). A leptina pode suprimir o apetite através da inibição da ação ou da síntese do NPY em nível do ARC e do CRF ao nível do PVN (SCHWARTZ et al., 1996). Postula-se a existência de um receptor com RNA mensageiro para leptina no hipotálamo, principalmente no ARC, como local de ação da mesma (DAWSON et al., 1997; MEISTER, 2000; HENRY, 1999). Existe a possibilidade de alteração da regulação do nível de adiposidade mediada pela leptina, através da destruição dos receptores de leptina em nível de ARC, atenuando-se o *feedback* gerado pela leptina circulante, explicando o mecanismo de ação do MSG (DAWSON et al., 1997).

A supressão do apetite, a perda de peso corporal e a redução do depósito de gordura mediada pela leptina podem ser todas atenuadas pela injeção do MSG. Isto também ocorre na administração de GTG, que, por sua vez, causa lesão do VMH e porção dorsal do ARC (BRAY e YORK, 1979; DAWSON et al., 1977). Com isto, acredita-se na hipótese de que os principais receptores de leptina localizam-se na porção dorsal do ARC, pois o MSG causa mínimas alterações no VMH. Sabendo-se que o MSG também lesa outras estruturas circunventriculares, não se descarta a possibilidade de ação da leptina nestes centros (DAWSON et al., 1997). É possível que a administração exógena de leptina ou a leptina endógena secretada pelos adipócitos não seriam efetivas na redução da ingestão alimentar e peso corporal nos animais injetados com MSG, pois não haveria receptores íntegros para a leptina atuar em nível de hipotálamo, mais especificamente no ARC (DAWSON et al., 1997).

2.4 EFEITOS DA VT SUBDIAFRAGMÁTICA

O efeito da VT na obesidade induzida foi inicialmente estudado em ratos, obesidade geneticamente obtida, por Opsahl e Powley, em 1974 (OPSAHL e POWLEY, 1974).

2.4.1 REVERSÃO DA OBESIDADE HIPOTALÂMICA

A VT reverte o aumento do peso dos órgãos e a proliferação celular hepática dos animais obesos com lesão bilateral do VMH (KIBA et al., 1991; KIBA et al., 1992; ENG et al., 1978; INOUE e BRAY, 1977; SCLAFANI, 1987; GOLD et al., 1980; BERNSTEIN e GOEHLER, 1983; POWLEY e OPSHAL, 1976), porém não reverte a hipoatividade destes animais (ENG et al., 1978). A VT abole a hiperinsulinemia de jejum dos ratos com lesão bilateral do VMH (KING et al., 1980; BERTHOUD e JEANRENAUD, 1979), e provoca redução do fluxo sanguíneo mesentérico (LUCCHINI et al., 1996), inclusive em ilhotas pancreáticas, devido ao desequilíbrio no SNA (ATEF et al., 1995).

Em ratos normais, a VT bloqueia o reflexo orofaríngeo alimentar, impedindo o aumento da insulinemia sob estímulo do alimento na orofaringe. Os receptores na cavidade oral são muito importantes para a resposta precoce à insulina (MILLER, 1981). A VT diminui a ingestão alimentar e o peso dos ratos, principalmente daqueles com lesão do VMH, estabilizando o peso próximo ao dos ratos normais (SCLAFANI, 1987; GOLD et al., 1980; BERNSTEIN e GOEHLER, 1983; INOUE e BRAY, 1977). Ao contrário, os ratos geneticamente obesos exibem discreta hipofagia e, em geral, permanecem obesos apesar da VT, pois estes ratos apresentam diferente mecanismo de obesidade, provavelmente com a participação central do NPY e de glicocorticóides circulantes (SAINSBURY et al., 1997) e parcialmente por mediação vagal (ROHNER-JEANRENAUD et al., 1983), quando comparados aos ratos com lesão hipotalâmica (SCLAFANI, 1987; OPSAHL e POWLEY, 1974; ROHNER-JEANRENAUD et al., 1983). Da mesma forma, não há resposta à VT em obesidade de ratas ooforectomizadas e, também, nos ratos sob dieta hipercalórica (GOLD et al., 1980) ou induzidos por injeção de insulina (KING e FROHMAN, 1982). Nos ratos normais, a VT provoca hipofagia temporária e perda de peso dependente da idade e do peso inicial ao momento da operação, embora, menos intensamente que nos ratos com lesão hipotalâmica (SCLAFANI, 1987; BERNSTEIN e GOEHLER, 1983). A VT não altera significativamente o fluxo sanguíneo de ilhotas pancreáticas e insulinemia de ratos magros (ATEF et al., 1992). Nos ratos normais vagotomizados, administrando-se dieta adocicada, mais palatável, ao invés de ração, obtém-se uma certa atenuação da hipofagia. Estes ratos preferem dieta mais adocicada e na forma pulverizada, ao invés de não adocicada e líquida (SCLAFANI, 1987).

A VT bloqueia o efeito inibitório alimentar (saciedade induzida) da distensão gástrica, mas não bloqueia o da sobrecarga alimentar gástrica (SCLAFANI, 1987). A VT, em ratos com lesão do VMH, promove redução da hipersecreção basal gástrica em níveis semelhantes aos ratos do grupo controle, reduz a motilidade gastrointestinal, o esvaziamento gástrico e os níveis basais de hormônios intestinais e enzimas (POWLEY e OPSAHL, 1976). Ocorre distensão, impacção alimentar e estase gástrica, detectadas nas necropsias dos animais (SCLAFANI e LUCAS, 1996). Por outro lado, o efeito inibitório alimentar da distensão duodenal é afetado seletivamente, ou seja, a VT bloqueia a inibição alimentar reproduzida pela glicose e aminoácidos, entretanto não bloqueia a inibição alimentar reproduzida por gorduras (SCLAFANI, 1987). Além destes mecanismos, a VT produz efeitos aversivos inespecíficos à ingestão alimentar e desconforto visceral em ratos (inclusive em humanos) (SCLAFANI, 1987; BERNSTEIN e GOEHLER, 1983; INOUE e BRAY, 1977).

Alguns autores não demonstraram reversão da obesidade com a VT em roedores, alegando que tais resultados obtidos por outros autores seriam motivados por lesão inadvertida do esôfago (SNOWDON e WAMPLER, 1979).

A perda de peso pós-operatória em ratos com lesão de VMH pode ser muito atenuada, administrando-se dietas palatáveis, adocicadas ou proteínas pré-digeridas, o que não ocorre mantendo-se a administração de ração balanceada (KING e FROHMAN, 1982). Ratos vagotomizados ingerem menores e mais freqüentes porções de dieta líquida e maiores quantidades, menos freqüentes e irregulares, de ingestões sólidas. Muito provavelmente, isto resulta da redução do tônus do esfíncter pilórico. Estes animais apresentam, freqüentemente, distensão gástrica com retenção de alimentos sólidos por até 48 horas após a última ingestão. Da mesma forma, estes ratos não retêm dieta líquida por muito tempo, devido ao rápido esvaziamento gástrico (“dumping syndrome”), que provoca afluxo de plasma e líquido intersticial para o lume intestinal, causando aversão alimentar e desconforto no animal (KING e FROHMAN, 1982). Também ocorre uma elevação de insulinemia em resposta a este mesmo mecanismo pela presença dos carboidratos no lume (KING e FROHMAN, 1982; KING et al., 1980).

2.4.2 VAGOTOMIA SELETIVA E OBESIDADE HIPOTALÂMICA

Vagotomia seletiva celiaca não apresenta os mesmos resultados que a VT na reversão da obesidade induzida por lesão do VMH, apesar de ser mais eficiente que vagotomia seletiva gástrica e vagotomia seletiva hepática (SCLAFANI, 1987). Realizando-se vagotomia seletiva celiaca, pode-se obter, menos intensamente, a reversão da obesidade e da hiperinsulinemia, evidenciando o papel da inervação vagotônica das ilhotas pancreáticas nos ratos com lesão hipotalâmica (SCLAFANI, 1987). Em relação à modulação hormonal da ingestão alimentar, a VT atenua o efeito inibitório alimentar da colecistocinina, glucagon e epinefrina, mas não afeta o efeito inibitório da bombesina (SCLAFANI, 1987; OROSCO et al., 1987). Pode-se bloquear seletivamente estes efeitos inibitórios, através da vagotomia seletiva gástrica, que bloqueia o efeito inibitório da colecistocinina; através da vagotomia seletiva hepática, que bloqueia o efeito inibitório do glucagon e insulina (TRABELSI et al., 1996); e através da vagotomia seletiva celiaca, que bloqueia o da epinefrina (SCLAFANI, 1987). Pode-se bloquear o efeito inibitório alimentar ou a saciedade induzida da colecistocinina, através de vagotomia de fibras aferentes, o que não acontece com a secção das fibras eferentes (SCLAFANI, 1987; BERTHOUD et al., 1997).

A VT altera a homeostase dos hormônios gastrointestinais no aparelho digestivo, que por sua vez afetam a ingestão alimentar, principalmente a insulina, que é fundamental no comportamento alimentar de animais normais e obesos (SCLAFANI, 1987).

2.4.3 VT, INSULINEMIA E OBESIDADE HIPOTALÂMICA

O mecanismo de reversão da obesidade por VT nos animais obesos por lesão hipotalâmica, como, por exemplo, lesão bilateral do VMH, ocorre através de alterações no tônus do SNA e metabolismo, que estão implicados, diretamente, na ingestão alimentar e ganho de peso (SCLAFANI, 1987). Os principais mecanismos de acúmulo de gordura corporal são a hiperinsulinemia, mediada pelo nervo vago (CHIKAMORI et al., 1977), e a hiperfagia (SCLAFANI, 1987). A VT impede esta hiperinsulinemia e provoca aversão alimentar (SCLAFANI, 1987; CHIKAMORI et al., 1977; CAMPFIELD et al., 1983; TOKUNAGA et al., 1986), o que explicaria a reversão da obesidade nos ratos com lesão do VMH (SCLAFANI, 1987). Sugere-se que o mecanismo de obesidade mediado pelo nervo

vago, através de hiperinsulinemia, apesar de não ser exclusivo, é muito importante (KING e FROHMAN, 1982). Os ratos obesos por lesão hipotalâmica, 15 semanas após a VT, apresentam aumento dos níveis de insulinemia. Chikamori sugere que a hiperinsulinemia não ocorre exclusivamente por hipersecreção pancreática mediada via vagal, mas por outros fatores antagonistas da insulina, como aumento do tecido gorduroso e lipídeos plasmáticos (CHIKAMORI et al., 1977).

2.4.4 VT PRÉVIA À LESÃO HIPOTALÂMICA

De outra forma, nos casos de lesão bilateral do VMH realizada várias semanas após a VT, não haverá bloqueio da hiperfagia e do ganho de peso (SCLAFANI, 1987; KING e FROHMAN, 1982; BRAY et al., 1981), devido, pelo menos em parte, à regeneração das fibras vagais (SCLAFANI, 1987) e, provavelmente, à adaptação prévia ao efeito deletério inicial da VT (KING e FROHMAN, 1982; BRAY et al., 1981).

3 MATERIAL E MÉTODO

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 AMOSTRA

O número total foi de 52 animais da espécie *Rattus norvegicus* de linhagem *Wistar*, procedentes do próprio Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá. Foram utilizados ratos machos, do 1º ao 5º dia de vida, para injeção de MSG e, a seguir, aos 30 dias de vida, para realização da VT subdiafragmática.

O local da experimentação foi o Laboratório de Biologia Celular da Secreção, do Departamento de Biologia Celular e Genética, do Centro de Ciências Biológicas, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Estadual de Maringá, na cidade de Maringá - PR.

As condições de alojamento foram adequadas ao delineamento experimental (RIBEIRO et al., 1995; DeLUCA et al., 1996), dentro do Biotério Setorial, do Departamento de Biologia Celular e Genética.

Houve um período de adaptação, utilizando-se para experimentação ratos recém-nascidos de uma mesma linhagem. Os acasalamentos, na proporção de um macho para quatro fêmeas, foram realizados no próprio biotério, aguardando-se o período de gestação, que é de 21 a 25 dias (SERESS, 1982). Após o nascimento, cada rata lactante permaneceu com apenas 6 filhotes, com o objetivo de garantir maior capacidade de lactação para a ninhada, por um período de 21 dias após o nascimento. Foram aproveitados na ninhada o maior número possível de filhotes machos.

Os animais foram confinados em gaiolas no padrão do Biotério Setorial do Departamento de Biologia Celular e Genética, com apenas um animal por gaiola, submetidos a um período de luz cíclico de 12 horas (claridade das 7 h às 19 h), em um ambiente arejado, sob controle de temperatura de 23 ± 2 °C, em ambiente sem ruídos e umidade relativa do ar nos limites padronizados pelo biotério.

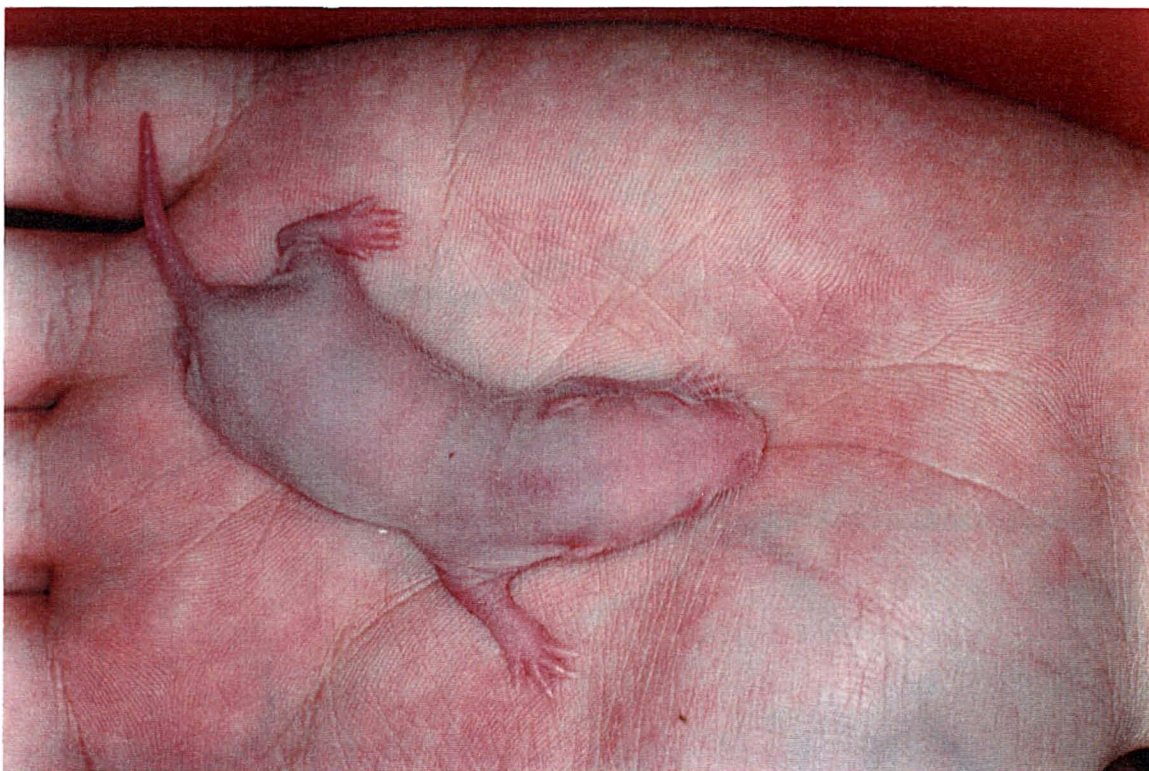
Os animais foram nutridos administrando-se ração produzida no próprio laboratório e água “ad libidum” (Anexo 49).

3.2 ETAPAS EXPERIMENTAIS

3.2.1 O EXPERIMENTO

Os animais obtidos, ratos machos, foram produtos dos acasalamentos no biotério. No primeiro dia de vida, os animais foram submetidos à pesagem em balança com graduação em gramas imediatamente antes do experimento. O peso, entre 5 e 7 g no primeiro dia de vida, foi utilizado como fator de inclusão, sendo que os animais fora deste parâmetro foram excluídos do estudo. Estes animais não foram submetidos à medida de CNA e ao índice de Lee (Figura 1).

FIGURA 1 – Rato *Wistar* - no 1º dia de vida



Ao nascimento, os ratos foram divididos aleatoriamente em dois grupos:

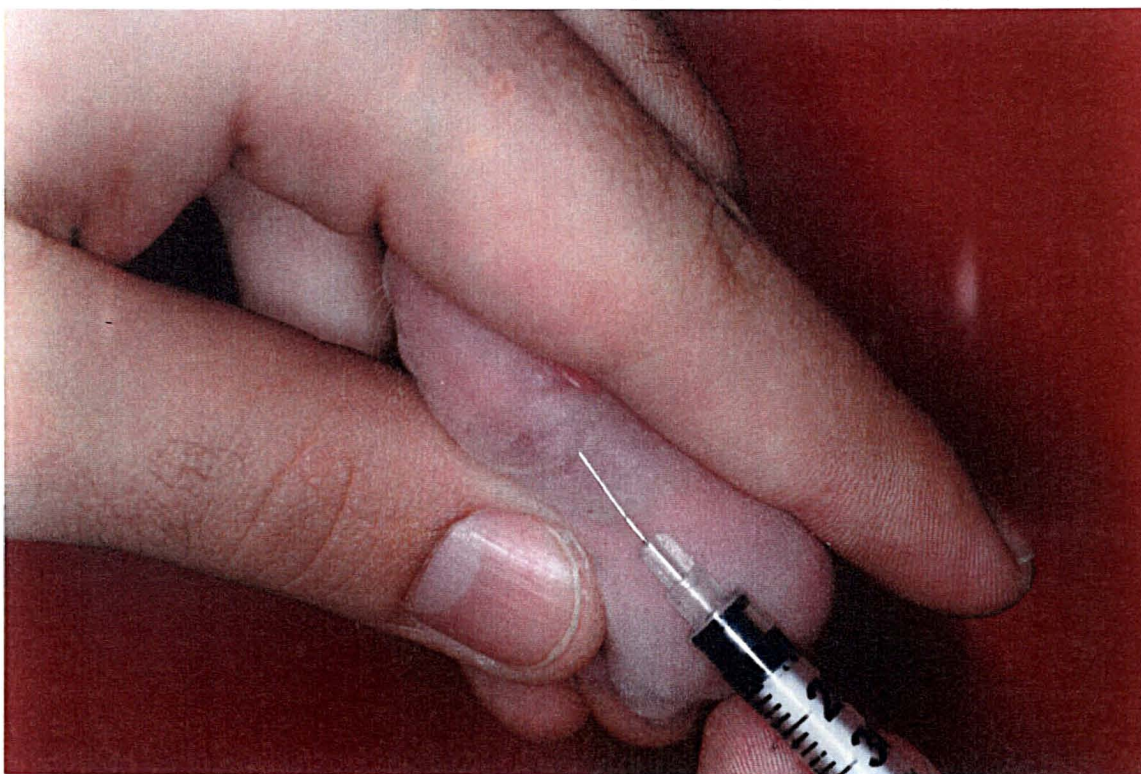
- | | |
|--|--------|
| Grupo SALINA - injeção de solução salina hiperosmótica | (n=26) |
| Grupo MSG - injeção de solução de MSG | (n=26) |

Nos primeiros cinco dias de vida, os animais foram submetidos à injeção de solução de MSG e de solução salina hiperosmótica, de acordo com a divisão dos respectivos grupos (Figura 2).

Os ratos do grupo MSG foram submetidos a injeções subcutâneas de solução de MSG na concentração de 24%, com 240 mg por ml de solução, na região cervical posterior, uma vez ao dia, nos primeiros 5 dias de vida, na dose de 4 mg/g de peso corporal.

Os ratos do grupo SALINA foram submetidos a injeções subcutâneas de solução salina na concentração de 12,5%, com 125 mg por ml de solução, nos mesmos locais e com a mesma frequência, na dose de 1,25 mg/g de peso corporal.

FIGURA 2 – Rato *Wistar* sendo submetido à injeção na região cervical posterior



Aos 30 dias de vida, imediatamente antes da operação, os ratos foram submetidos à mensuração do peso e medida do CNA. A partir destes dados, obteve-se um índice de massa corpórea, o índice de Lee, que é a razão da raiz cúbica do peso corporal (em gramas) sobre o CNA (em centímetros) multiplicado por 1000, conforme a fórmula:

$$\frac{\sqrt[3]{\text{peso}}}{\text{CNA}} \times 1000$$

Neste mesmo dia, ou seja, aos 30 dias de vida, os animais foram novamente distribuídos aleatoriamente nos seguintes grupos:

Grupo LAPSAL	- injeção de solução salina hiperosmótica sem VT	(n=13)
Grupo VTSAL	- injeção de solução salina hiperosmótica com VT	(n=13)
Grupo LAPMSG	- injeção de solução MSG sem VT	(n=13)
Grupo VTMSG	- injeção de solução MSG com VT	(n=13)

Os ratos foram então submetidos à operação, sendo que os ratos dos grupos VTSAL e VTMSG foram submetidos à VT subdiafragmática e os dos grupos LAPSAL e LAPMSG foram submetidos somente à laparotomia exploradora.

A partir da operação, o peso corporal e o consumo alimentar dos animais foram obtidos desde os 30 dias até aos 90 dias de vida, individualmente, a cada dois dias. O consumo alimentar foi obtido através da razão da ingestão em gramas sobre o peso de cada animal em quilogramas.

Aos 90 dias de vida, foram obtidos peso, CNA e índice de Lee dos animais. Neste mesmo dia, os animais foram sacrificados, quando, então, realizou-se a inspeção da cavidade peritoneal e obteve-se a gordura perigonadal, por dissecação da mesma, para pesá-la e obter-se a percentagem desta gordura em relação ao peso corporal do animal.

Todos os procedimentos foram sistematicamente realizados por um único operador.

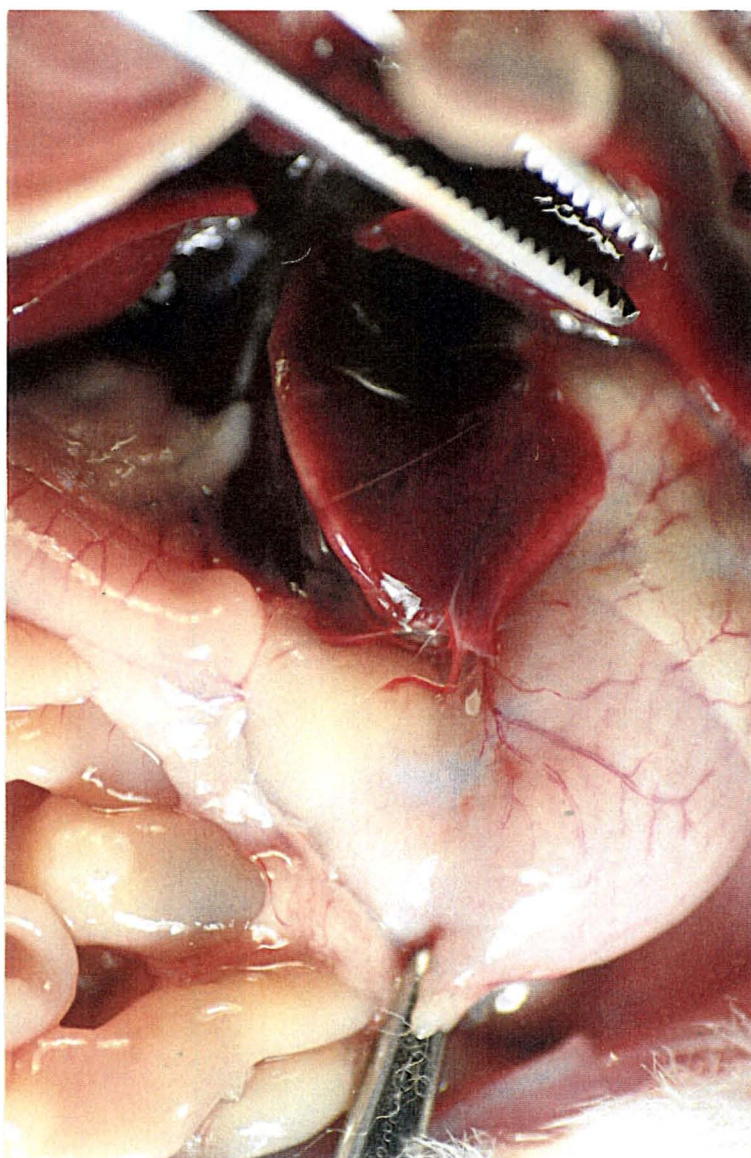
3.2.2 TÉCNICA OPERATÓRIA – LAPAROTOMIA EXPLORADORA E VT

Os animais foram anestesiados com quetamina, na dose de 0,05 mg/g de peso corporal, e xilazina, na dose de 0,02 mg/g de peso corporal, por intermédio de injeção intramuscular, no membro inferior. Realizou-se depilação do abdome. O rato foi fixado em plataforma, em decúbito dorsal, com os quatro membros estendidos. Realizou-se anti-sepsia com solução de polivinil-pirrolidona-iodo. Procedeu-se à colocação de campos esterilizados, delimitando a área de trabalho. Utilizou-se material cirúrgico e luvas esterilizados. Realizou-se incisão mediana medindo 4 cm, inferiormente ao esterno, na metade superior do abdome. Nos ratos seleccionados para realização da laparotomia exploradora exclusiva, após abertura da cavidade peritoneal, procedeu-se ao manuseio dos órgãos e explorou-se a cavidade sem

execução de qualquer outro procedimento específico. A seguir, procedeu-se ao fechamento da cavidade abdominal com sutura do plano músculo-aponeurótico e pele com Vicryl® 000.

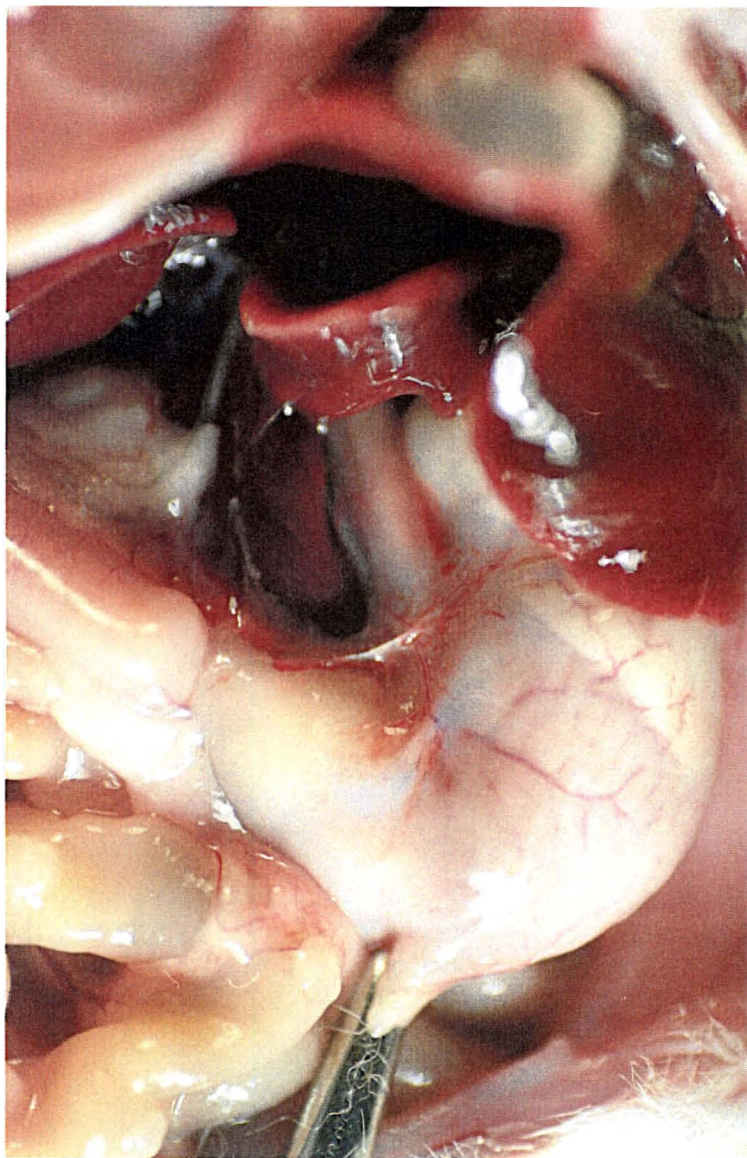
Nos ratos selecionados para realização de VT, após a abertura da cavidade peritoneal, sob uso de lupa de magnificação com 4 vezes de aumento, realizou-se inspeção da cavidade e, a seguir, afastou-se o fígado para a direita e realizou-se secção do ramo hepático do nervo vago anterior, para que se garanta a vagotomia completa (Figura 3).

FIGURA 3 – Afastamento do fígado e exposição do ramo hepático do nervo vago anterior - 4 x de aumento



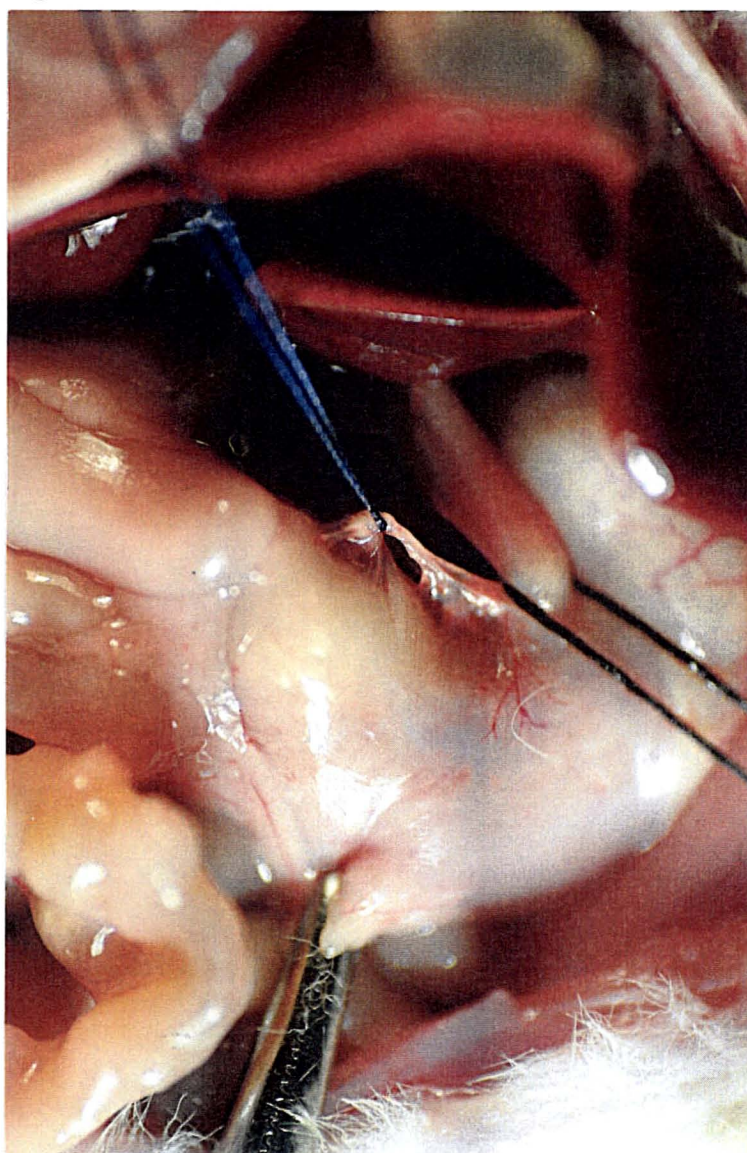
Após a secção do ramo hepático do nervo vago anterior, observaram-se, na pequena curvatura gástrica, os ramos gástricos anterior e posterior dos respectivos nervos vagos, juntamente com artéria e veia gástricas esquerdas (Figura 4).

FIGURA 4 – Ramos vagais na pequena curvatura gástrica - 4 x de aumento



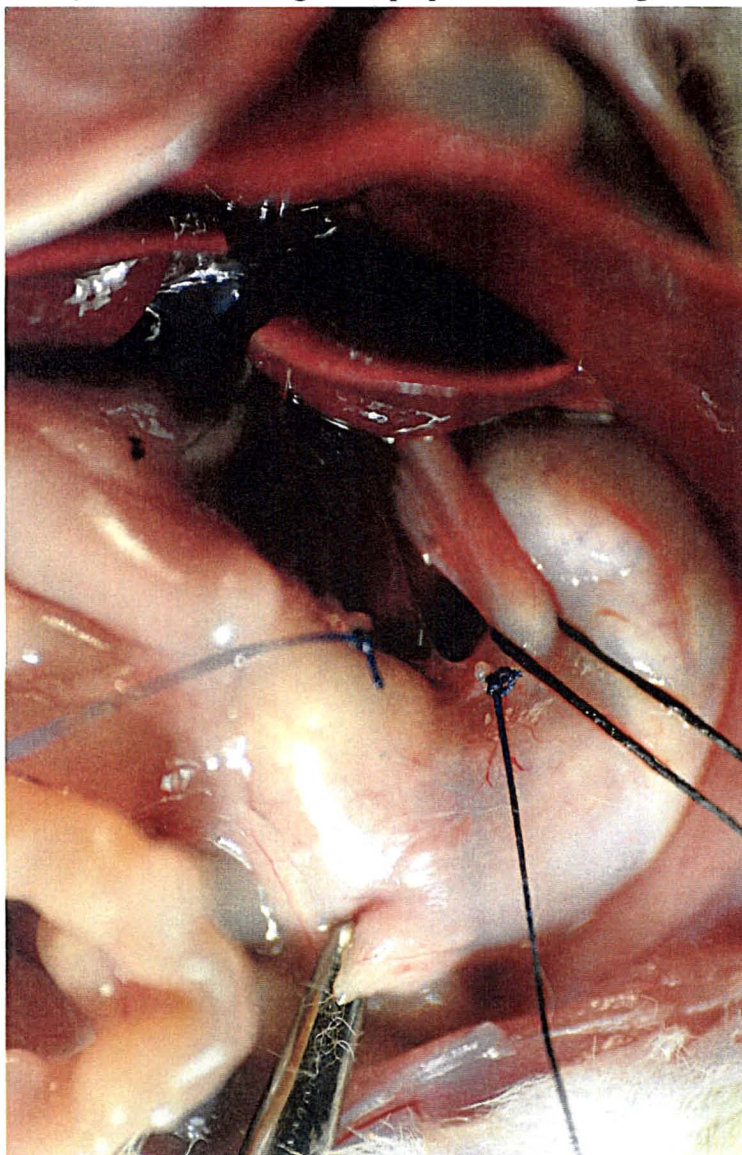
Identificou-se o esôfago logo abaixo do diafragma, para que fosse reparado com fio de algodão 000. Observaram-se os troncos dos nervos vagos anterior e posterior. O nervo vago direito, ventral ou anterior, divide-se em ramos hepático e gástrico anterior; e o esquerdo, dorsal ou posterior, divide-se, acima do hiato esofágico, em ramos celíaco e gástrico posterior. Procedeu-se ao reparo dos ramos gástricos anterior e posterior dos nervos vagos na pequena curvatura, juntamente com artéria e veia gástricas esquerdas (Figura 5).

FIGURA 5 – Reparo do esôfago abaixo do diafragma e ramos vagais na pequena curvatura gástrica - 4 x de aumento



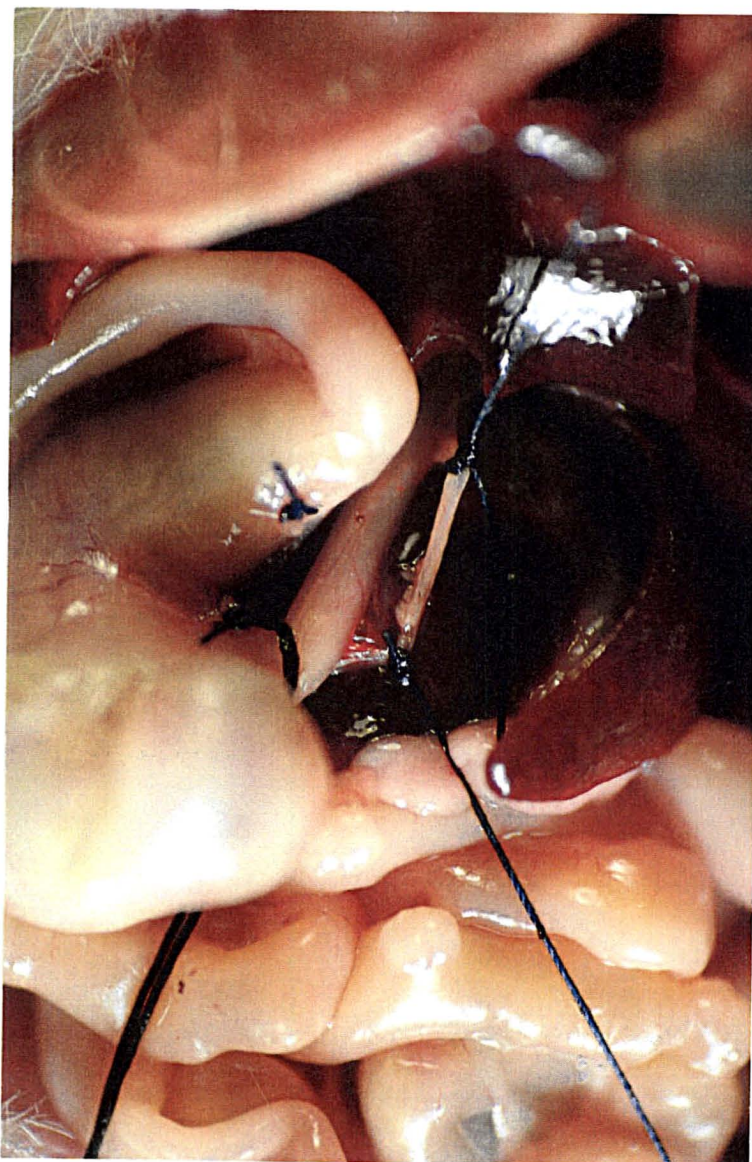
Os ramos gástricos anterior e posterior dos nervos vagos foram ligados e seccionados juntamente com artéria e veia gástricas esquerdas. Foram obtidos fragmentos para realização de exame histológico (Figura 6).

FIGURA 6 – Secção dos ramos vagais na pequena curvatura gástrica - 4 x de aumento



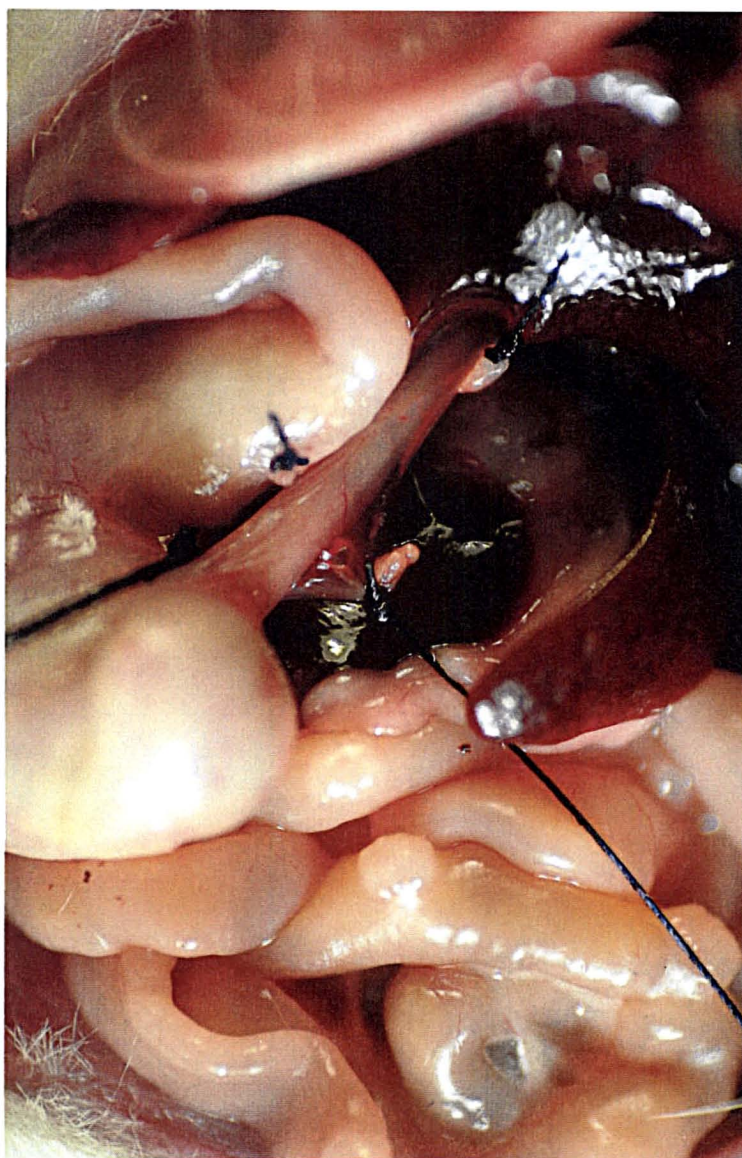
Junto ao esôfago distal, procedeu-se ao reparo dos troncos dos nervos vagos anterior e posterior, logo após a secção do ligamento gastro-esplênico, com especial atenção para se evitar lesão do baço. Neste tempo operatório, é muito importante evitar-se manipulação excessiva dos nervos vagos com o intuito de se evitar reflexo vagal e óbito do animal (Figura 7).

FIGURA 7 – Troncos dos nervos vagos reparados abaixo do diafragma, juntos ao esôfago distal - 4 x de aumento



Próximos ao esôfago distal, os troncos dos nervos vagos e seus ramos foram ligados com fio de algodão 4-0 e seccionados. Também se obtiveram fragmentos para exame histológico. Procedeu-se à minuciosa dissecação de ramos vagais em nível de fundo gástrico, parede posterior do corpo proximal e na grande curvatura gástrica médio-proximal, para se evitar a possibilidade de VT incompleta. Todos os ramos de nervos vagos observados foram seccionados (Figura 8).

FIGURA 8 – Troncos dos nervos vagos seccionados, juntos ao esôfago distal - 4 x de aumento



Desta forma, eliminou-se a inervação das porções hepática, gástrica e celiaca da distribuição vagal, sempre tomando o cuidado de se prevenir contra uma VT incompleta.

A cavidade abdominal foi fechada com sutura do plano músculo-aponeurótico e pele com Vicryl® 000.

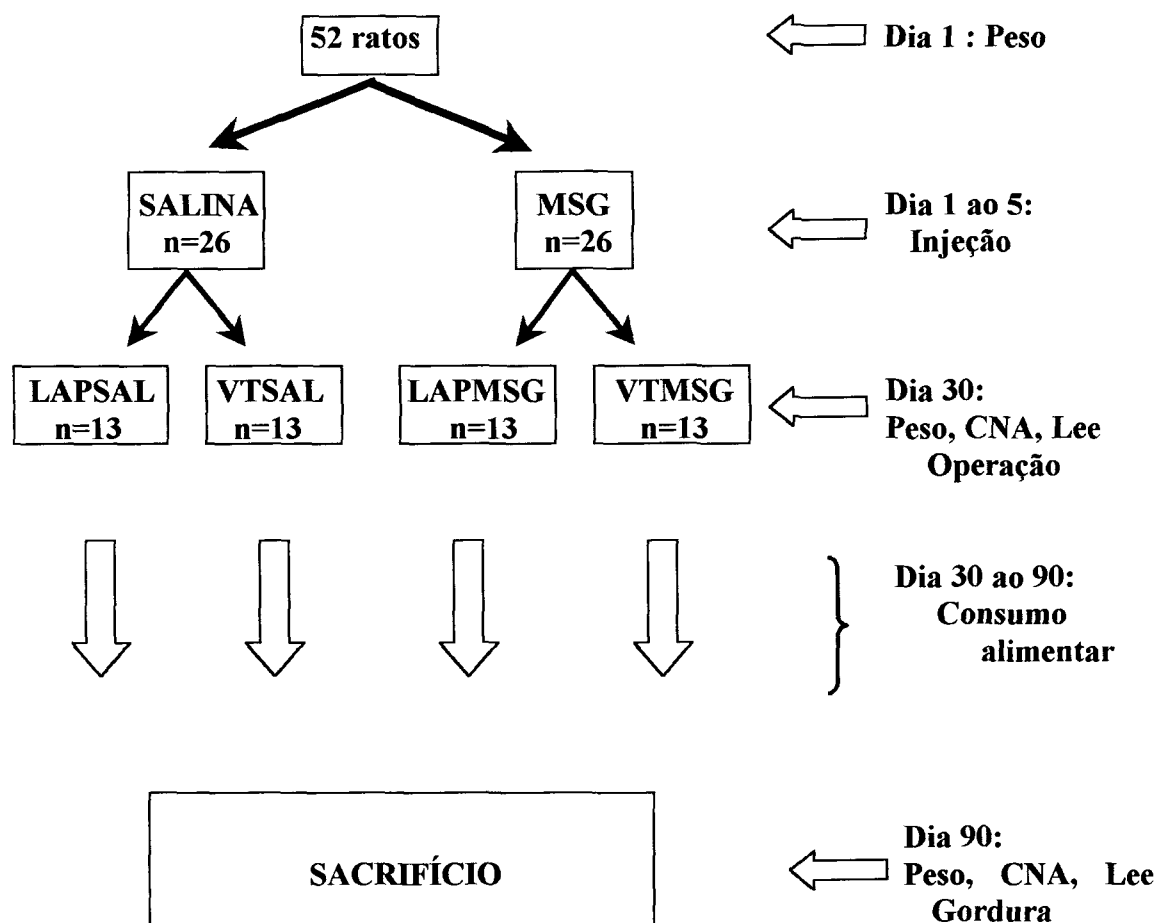
3.2.3 PÓS-OPERATÓRIO

Observou-se a recuperação anestésica no período pós-operatório imediato. Administrou-se ração e água “ad libidum” e observou-se a evolução dos ratos, conforme planejamento do experimento.

3.2.4 AVALIAÇÃO DO EXPERIMENTO

Foram feitas as comparações evolutivas de peso, CNA, índice de Lee, consumo alimentar e acúmulo de tecido gorduroso perigonadal, conforme delineamento do experimento. Os segmentos dos nervos vagos obtidos dos animais dos grupos VTSAL e VTMSG foram enviados para estudo histológico.

3.2.5 RESUMO E FLUXOGRAMA DO MÉTODO



3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados são apresentados como média seguida de desvio padrão. Adotou-se a Análise de Variância com dois fatores e, no caso em que a interação se apresentou significativa, adotou-se o “t de Student” para as amostras independentes para as devidas avaliações, levando-se em conta a homogeneidade ou não das variâncias.

As comparações entre os respectivos grupos são apresentadas como média seguida de erro padrão.

Em todos os testes, adotou-se um nível de significância de 5%.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 PESO DOS RATOS NO 1º DIA DE VIDA E DOSAGEM DE INJEÇÃO

Os pesos, as dosagens e volumes de injeção dos animais do grupo SALINA, injetados com solução salina, estão representados na tabela 1 e anexo 1. Observou-se que o peso dos ratos, no 1º dia de vida, variou de 5,4 g a 7,0 g, com a média e desvio padrão ($m \pm p$) de $6,34 \pm 0,43$ g. A dose de solução salina utilizada por dia variou de 7,0 mg a 9,0 mg ($7,73 \pm 0,72$ mg), perfazendo volume de injeção entre 0,05 ml a 0,07 ml ($0,05 \pm 0,007$ ml). Os pesos, as dosagens e volumes de injeção dos animais do grupo MSG, injetados com solução de MSG, estão representados na tabela 1 e anexo 2. Observou-se que o peso dos ratos, no 1º dia de vida, variou de 5,7 g a 7,0 g ($6,44 \pm 0,41$ g). A dose de MSG utilizada por dia variou de 23 mg a 28 mg ($24,88 \pm 1,75$ mg), perfazendo volume de injeção entre 0,09 ml a 0,12 ml ($0,10 \pm 0,008$ ml).

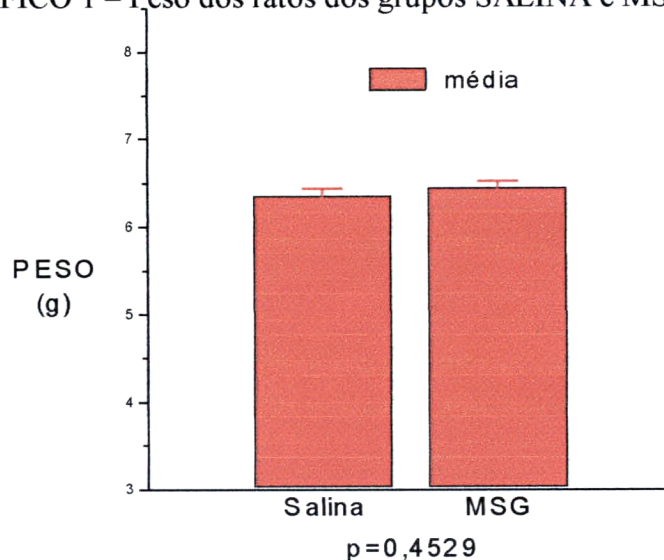
TABELA 1 – Peso, dosagem e volume de injeção de solução salina hipertônica e MSG nos ratos dos respectivos grupos no 1º dia de vida ($m \pm dp$)

	SALINA (n=26)	MSG (n=26)
PESO (g)	$6,34 \pm 0,43$	$6,44 \pm 0,41$
DOSE (mg)	$7,73 \pm 0,72$	$24,88 \pm 1,75$
VOLUME (ml)	$0,05 \pm 0,007$	$0,10 \pm 0,008$

Comparando-se os volumes de injeção diária, observou-se que foram diferentes entre os grupos SALINA e MSG, com volume de $0,05 \pm 0,001$ ml (média \pm erro padrão) ($m \pm ep$) de solução salina e $0,10 \pm 0,001$ ml de solução de MSG ($p < 0,0001$) (anexo 17).

Comparando-se os pesos no 1º dia de vida dos ratos dos grupos SALINA e MSG, observou-se que foram semelhantes, respectivamente de $6,34 \pm 0,08$ g e $6,44 \pm 0,08$ g ($m \pm ep$) ($p=0,4529$) (Gráfico 1) (Anexo 18).

GRÁFICO 1 – Peso dos ratos dos grupos SALINA e MSG no 1º dia de vida



4.2 EFEITO DO MSG SOBRE PESO, CNA E ÍNDICE DE LEE DOS RATOS NO 30º DIA DE VIDA

Na tabela 2 e anexo 3, estão representados o peso, CNA e índice de Lee dos ratos do grupo SALINA, aos 30 dias de vida. Observou-se que o peso dos animais variou de 46 g a 127 g ($80,37 \pm 19,98$ g) ($m \pm dp$), o CNA variou de 12,5 cm a 17,4 cm ($14,81 \pm 1,27$ cm) e o índice de Lee variou de 268,60 a 326,53 ($289,94 \pm 11,57$) (Figura 9).

Na tabela 2 e anexo 4, estão representados peso, CNA e índice de Lee dos ratos do grupo MSG aos 30 dias de vida. Observou-se que o peso dos animais variou de 57,10 g a 96g ($72,50 \pm 11,06$), o CNA variou de 12,6 cm a 15,6 cm ($14,01 \pm 0,80$ cm) e o índice de Lee variou de 280,92 a 307,30 ($296,98 \pm 7,50$) (Figura 10).

TABELA 2 – Peso, CNA e índice de Lee dos ratos dos grupos SALINA e MSG no 30º dia de vida ($m \pm dp$)

	SALINA (n=26)	MSG (n=26)
PESO (g)	$80,37 \pm 19,98$	$72,50 \pm 11,06$
CNA (cm)	$14,81 \pm 1,27$	$14,01 \pm 0,80$
LEE	$289,94 \pm 11,57$	$296,98 \pm 7,50$

FIGURA 9 – Rato *Wistar* injetado com solução salina - no 30º dia de vida

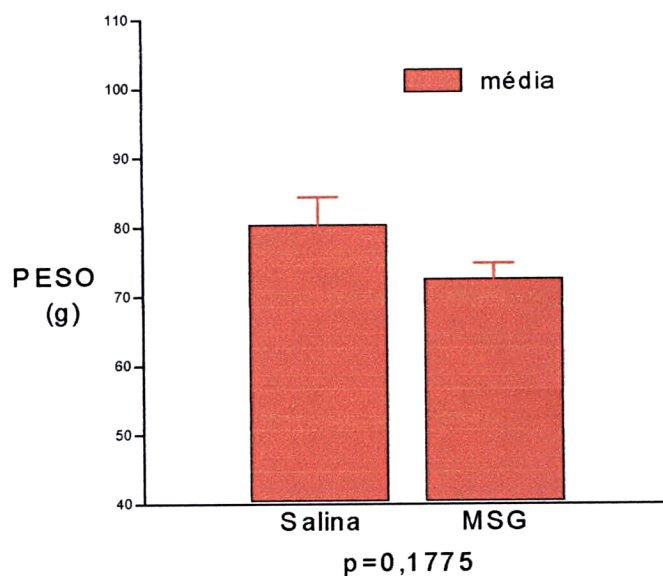


FIGURA 10 – Rato *Wistar* injetado com solução de MSG - no 30º dia de vida



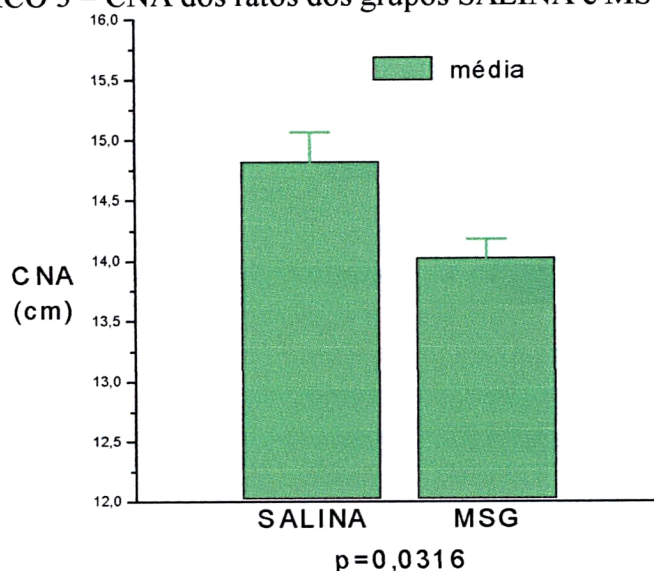
Comparando-se os pesos dos grupos SALINA e MSG aos 30 dias de vida, observou-se que foram semelhantes, respectivamente de $80,37 \pm 3,91$ g e $72,50 \pm 2,17$ g ($m \pm ep$) ($p = 0,1775$) (Gráfico 2) (Anexo 19).

GRÁFICO 2 – Peso dos ratos dos grupos SALINA e MSG no 30º dia de vida



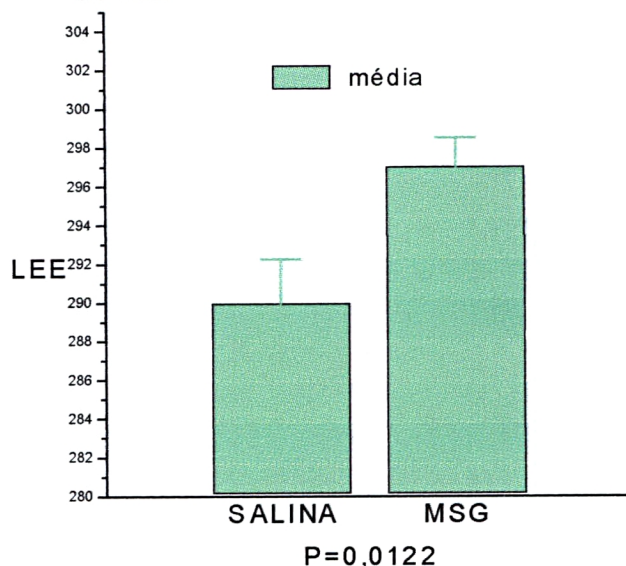
Comparando-se os CNAs dos grupos SALINA e MSG aos 30 dias de vida, observou-se que o do grupo SALINA foi de $14,81 \pm 0,25$ cm ($m \pm ep$), maior que o do grupo MSG, que foi de $14,01 \pm 0,15$ cm ($p = 0,0316$) (Gráfico 3) (Anexo 20).

GRÁFICO 3 – CNA dos ratos dos grupos SALINA e MSG no 30º dia de vida



Comparando-se os índices de Lee dos grupos SALINA e MSG aos 30 dias de vida, observou-se que o do grupo MSG foi de $296,98 \pm 1,47$ (m \pm ep), mais elevado que o do grupo SALINA, que foi de $289,94 \pm 11,57$ (m \pm ep) ($p = 0,0122$) (Gráfico 4) (Anexo 21).

GRÁFICO 4 – Índice de Lee dos ratos dos grupos SALINA e MSG no 30º dia de vida



Pôde-se observar que os ratos submetidos à injeção de MSG apresentaram menor CNA, maior índice de Lee e peso semelhante ao dos ratos do grupo SALINA.

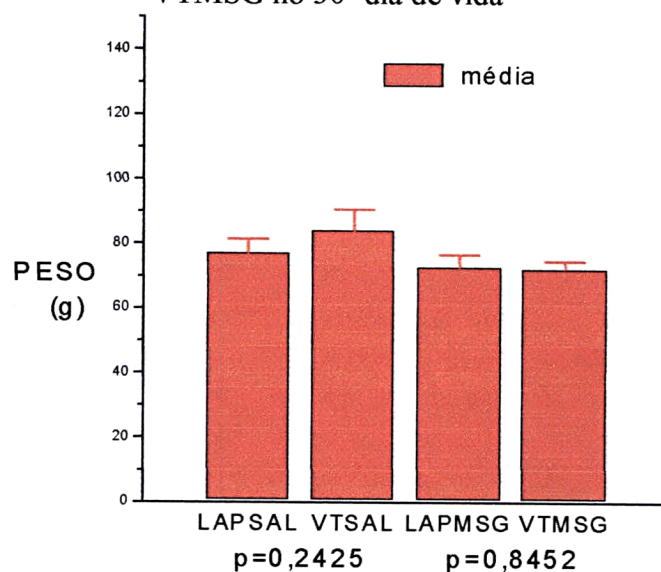
Aos 30 dias de vida, após a nova divisão dos grupos, submetidos apenas à laparotomia exploradora (LAPSAL e LAPMSG) e a VT (VTSAL e VTMSG), observaram-se os seguintes peso, CNA e índice de Lee (Tabela 3) (Anexos 5, 6, 7 e 8).

TABELA 3 – Peso, CNA e índice de Lee dos ratos dos grupos LAPSAL, VTSAL, LAPMSG e VTMSG no 30º dia de vida (m \pm dp)

	LAPSAL (n=13)	VTSAL (n=13)	LAPMSG (n=13)	VTMSG (n=13)
PESO (g)	76,74 \pm 16,55	84,00 \pm 23,00	72,8 \pm 13,61	72,20 \pm 8,34
CNA (cm)	14,61 \pm 1,20	15,00 \pm 1,36	13,96 \pm 0,94	14,06 \pm 0,68
LEE	290,01 \pm 11,97	289,88 \pm 11,65	298,02 \pm 7,21	295,94 \pm 7,93

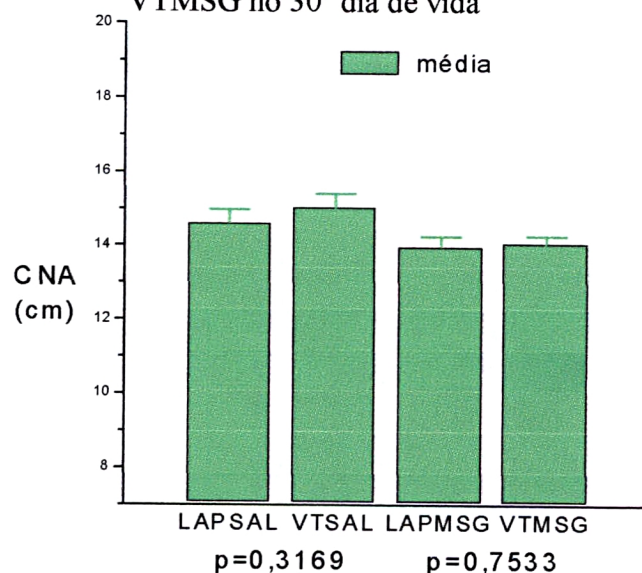
Comparando-se os pesos dos grupos LAPSAL e VTSAL aos 30 dias de vida, observou-se que foram semelhantes, sendo, respectivamente, de $76,74 \pm 4,59$ g e $84,00 \pm 6,38$ g ($m \pm ep$) ($p = 0,2425$), bem como o peso dos grupos LAPMSG e VTMSG, que foram, respectivamente, de $72,80 \pm 3,77$ g e $72,20 \pm 2,31$ g ($m \pm ep$) ($p = 0,8452$) (Gráfico 5) (Anexos 22, 23).

GRÁFICO 5 – Peso dos ratos dos grupos LAPSAL, VTSAL, LAPMSG e VTMSG no 30º dia de vida



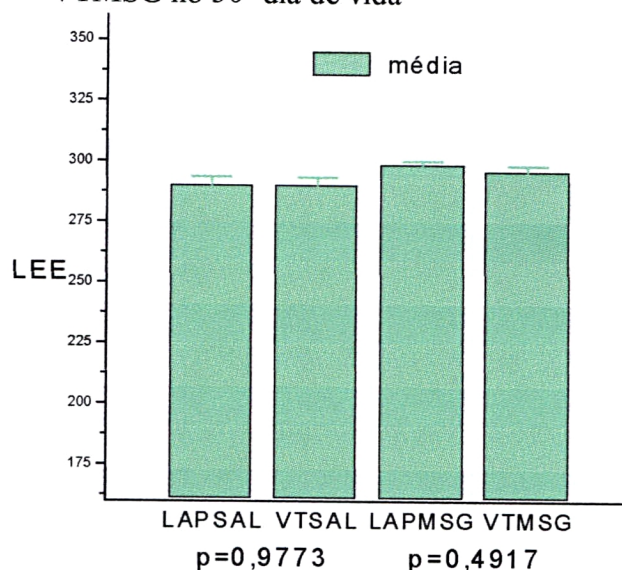
Comparando-se os CNAs dos grupos LAPSAL e VTSAL aos 30 dias de vida, observou-se que foram semelhantes, sendo, respectivamente, de $14,61 \pm 0,33$ cm e $15,00 \pm 0,37$ cm ($m \pm ep$) ($p = 0,3169$), bem como os CNAs dos grupos LAPMSG e VTMSG, que foram, respectivamente, de $13,96 \pm 0,26$ cm e $14,06 \pm 0,19$ cm ($p = 0,7533$) (Gráfico 6) (Anexos 24, 25).

GRÁFICO 6 – CNA dos ratos dos grupos LAPSAL, VTSAL, LAPMSG e VTMSG no 30º dia de vida



Comparando-se os índices de Lee dos grupos LAPSAL e VTSAL aos 30 dias de vida, observou-se que foram semelhantes, sendo, respectivamente, de $290,01 \pm 3,32$ e $289,88 \pm 3,23$ ($m \pm ep$) ($p = 0,9773$), bem como o índice de Lee dos grupos LAPMSG e VTMSG, que foram, respectivamente, de $298,02 \pm 2,00$ e $295,94 \pm 2,20$ ($p = 0,4917$) (Gráfico 7) (Anexos 26, 27).

GRÁFICO 7 – Índice de Lee dos ratos dos grupos LAPSAL, VTSAL, LAPMSG e VTMSG no 30º dia de vida



Pôde-se observar a semelhança entre os grupos LAPSAL e VTSAL entre si, e entre os grupos LAPMSG e VTMSG entre si, aos 30 dias de vida, caracterizando uma homogeneidade das amostras aceitável para o estudo.

4.3 PESO, CNA, ÍNDICE DE LEE E GORDURA PERIGONADAL DOS RATOS NO 90º DIA DE VIDA

Na tabela 4 e anexo 9, estão representados o peso, CNA, índice de Lee e gordura perigonadal dos ratos do grupo LAPSAL, aos 90 dias de vida. Observou-se que o peso dos animais variou de 170 g a 354 g ($283,00 \pm 52,67$ g) ($m \pm dp$), o CNA variou de 19,9 cm a 23,0 cm ($21,15 \pm 1,31$ cm), o índice de Lee variou de 278,37 a 336,32 ($309,36 \pm 13,41$) e o percentual de gordura perigonadal variou de 0,37% a 0,81% ($0,60 \pm 0,13\%$).

Na tabela 4 e anexo 10, estão representados o peso, CNA, índice de Lee e gordura perigonadal dos ratos do grupo VTSAL, aos 90 dias de vida. Observou-se que o peso dos

animais variou de 145 g a 297 g ($239,69 \pm 40,73$ g), o CNA variou de 17,8 cm a 22,2 cm ($19,66 \pm 1,35$ cm), o índice de Lee variou de 293,15 a 336,15 ($315,20 \pm 14,48$) e o percentual de gordura perigonadal variou de 0,28% a 0,77% ($0,55 \pm 0,15\%$).

Na tabela 4 e anexo 11, estão representados o peso, CNA, índice de Lee e gordura perigonadal dos ratos do grupo LAPMSG, aos 90 dias de vida. Observou-se que o peso dos animais variou de 175 g a 272 g ($217,15 \pm 27,97$ g), o CNA variou de 16,6 cm a 20,5 cm ($18,83 \pm 1,00$ cm), o índice de Lee variou de 306,32 a 344,48 ($318,96 \pm 10,25$) e o percentual de gordura perigonadal variou de 0,73% a 1,09% ($1,00 \pm 0,28\%$).

Na tabela 4 e anexo 12, estão representados o peso, CNA, índice de Lee e gordura perigonadal dos ratos do grupo VTMSG, aos 90 dias de vida. Observou-se que o peso dos animais variou de 136 g a 223 g ($176,15 \pm 30,17$ g), o CNA variou de 16,6 cm a 20,5 cm ($18,19 \pm 1,14$ cm), o índice de Lee variou de 295,36 a 316,61 ($307,29 \pm 7,92$) e o percentual de gordura perigonadal variou de 0,26% a 1,13% ($0,71 \pm 0,26\%$).

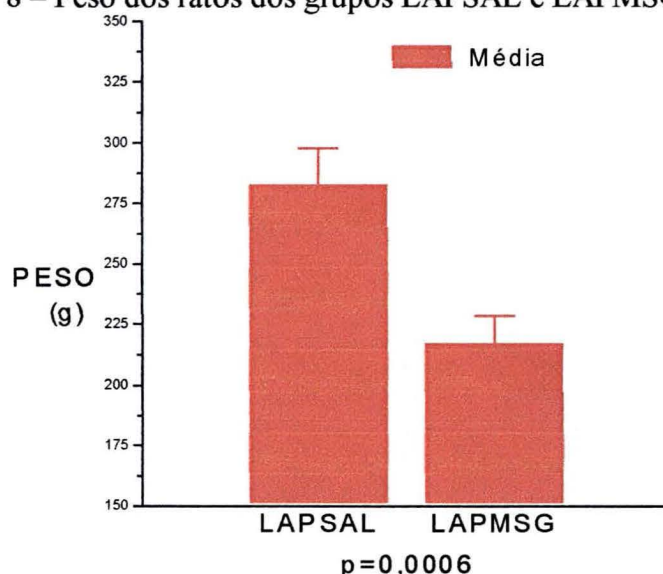
TABELA 4 – Peso, CNA, índice de Lee e gordura perigonadal dos ratos dos grupos LAPSAL, VTSAL, LAPMSG e VTMSG no 90º dia de vida (m \pm dp)

	LAPSAL (n=13)	VTSAL (n=13)	LAPMSG (n=13)	VTMSG (n=13)
PESO (g)	$283 \pm 52,67$	$239,69 \pm 40,73$	$217,15 \pm 27,97$	$176,15 \pm 30,17$
CNA (cm)	$21,15 \pm 1,31$	$19,66 \pm 1,35$	$18,83 \pm 1,00$	$18,19 \pm 1,14$
LEE	$309,36 \pm 13,41$	$315,20 \pm 14,48$	$318,96 \pm 10,25$	$307,29 \pm 7,92$
GORDURA (%)	$0,60 \pm 0,13$	$0,55 \pm 0,15$	$1,00 \pm 0,28$	$0,71 \pm 0,26$

4.4 EFEITO DO MSG SOBRE PESO, CNA, ÍNDICE DE LEE E GORDURA PERIGONADAL DOS RATOS DOS GRUPOS LAPSAL E LAPMSG NO 90º DIA DE VIDA

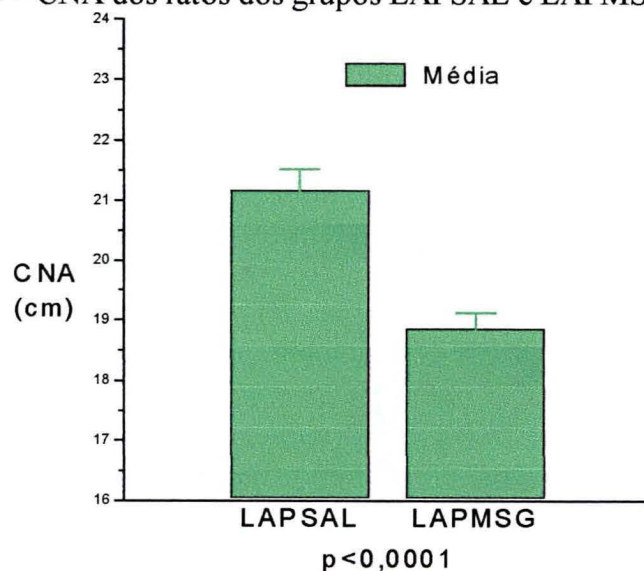
Comparando-se os pesos dos grupos LAPMSG e LAPSAL aos 90 dias de vida, observou-se que o do grupo LAPMSG foi menor que do grupo LAPSAL, sendo, respectivamente, de $217,15 \pm 7,75$ g e $283,00 \pm 14,60$ g ($m \pm ep$) ($p = 0,0006$) (Gráfico 8) (Anexo 28).

GRÁFICO 8 – Peso dos ratos dos grupos LAPSAL e LAPMSG no 90º dia de vida



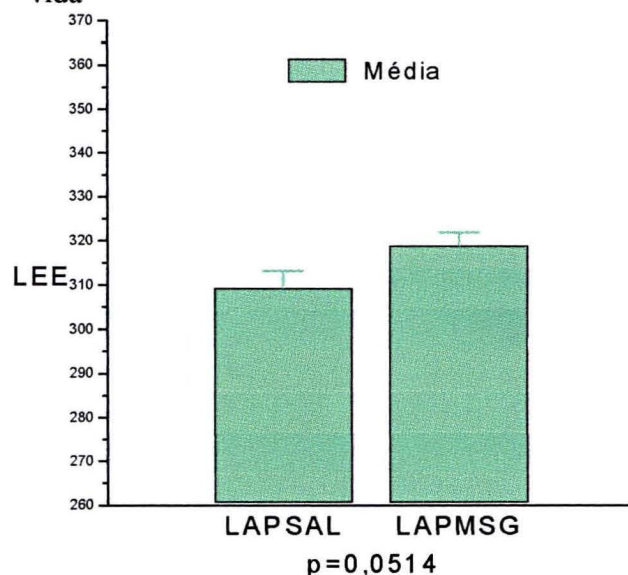
Comparando-se os CNAs dos grupos LAPMSG e LAPSAL aos 90 dias de vida, observou-se que o do grupo LAPMSG foi menor que do grupo LAPSAL, sendo, respectivamente, de $18,83 \pm 0,27$ cm e $21,15 \pm 0,36$ cm ($m \pm ep$) ($p < 0,0001$) (Gráfico 9) (Anexo 29).

GRÁFICO 9 – CNA dos ratos dos grupos LAPSAL e LAPMSG no 90º dia de vida



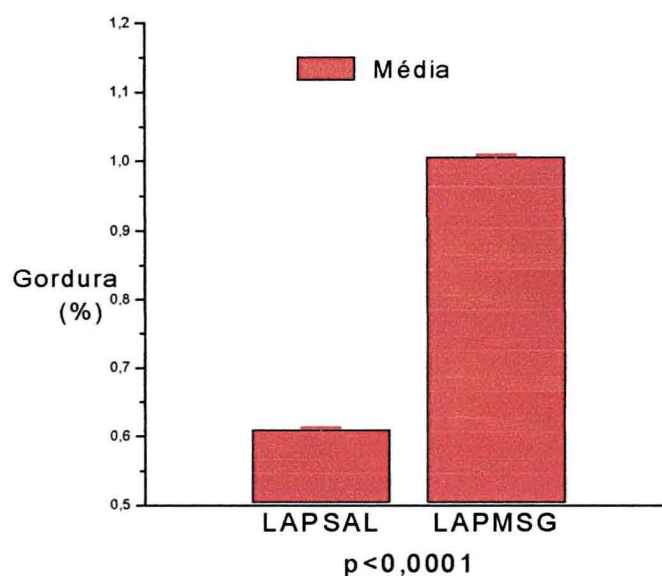
Comparando-se os índices de Lee dos grupos LAPMSG e LAPSAL aos 90 dias de vida, observou-se que o do grupo LAPMSG foi maior que o do LAPSAL, sendo, respectivamente, de $318,96 \pm 2,84$ e $309,36 \pm 3,71$ ($m \pm ep$) ($p = 0,0514$) (Gráfico 10) (Anexo 30).

GRÁFICO 10 – Índice de Lee dos ratos dos grupos LAPSAL e LAPMSG no 90º dia de vida



Comparando-se os percentuais de gordura perigonadal dos grupos LAPMSG e LAPSAL aos 90 dias de vida, observou-se que o do grupo LAPMSG foi maior que o do LAPSAL, sendo, respectivamente, de $1,00 \pm 0,07\%$ e $0,60 \pm 0,003\%$ ($m \pm ep$) ($p < 0,0001$) (Gráfico 11) (Anexo 31).

GRÁFICO 11 – Gordura perigonadal dos ratos dos grupos LAPSAL e LAPMSG no 90º dia de vida

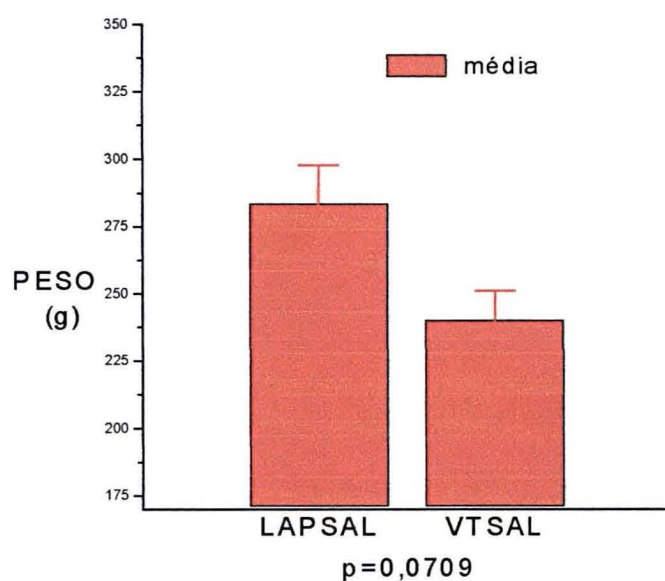


Pôde-se observar que os ratos do grupo LAPMSG apresentaram-se com menor peso, menor CNA, maior índice de Lee e maior percentual de gordura perigonadal que os ratos do grupo LAPSAL.

4.5 EFEITO DA VAGOTOMIA TRONCULAR SOBRE PESO, CNA, ÍNDICE DE LEE E GORDURA PERIGONADAL DOS RATOS DOS GRUPOS LAPSAL E VTSAL NO 90º DIA DE VIDA

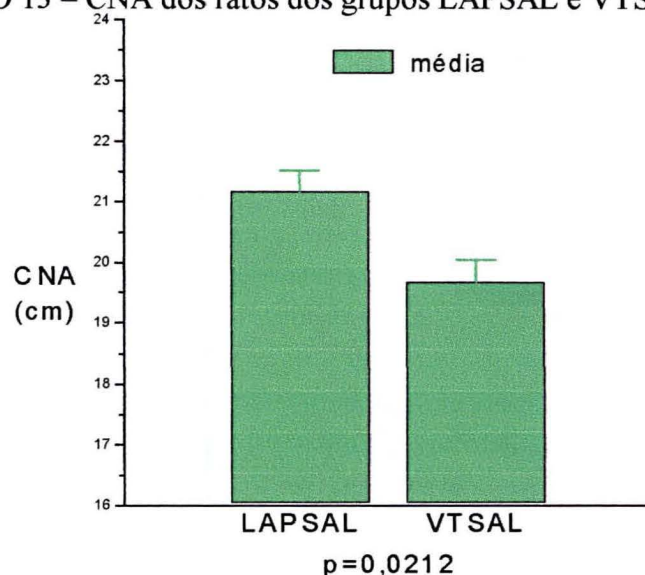
Comparando-se os pesos dos grupos VTSAL e LAPSAL aos 90 dias de vida, observou-se que foram semelhantes, sendo, respectivamente, de $239,69 \pm 11,29$ g e $283,00 \pm 14,60$ g ($m \pm ep$) ($p = 0,0709$) (Gráfico 12) (Anexo 32).

GRÁFICO 12 – Peso dos ratos dos grupos LAPSAL e VTSAL no 90º dia de vida



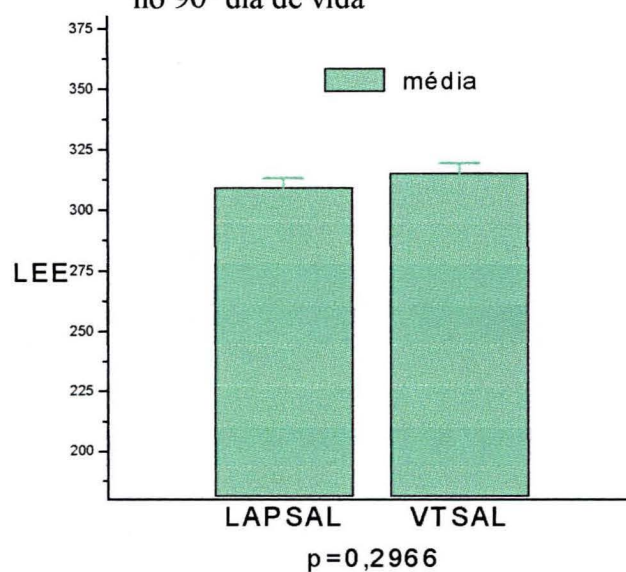
Comparando-se os CNAs dos grupos VTSAL e LAPSAL aos 90 dias de vida, observou-se que o do grupo VTSAL foi menor que do grupo LAPSAL, sendo, respectivamente, de $19,66 \pm 0,37$ cm e $21,15 \pm 0,36$ cm ($m \pm ep$) ($p = 0,0212$) (Gráfico 13) (Anexo 33).

GRÁFICO 13 – CNA dos ratos dos grupos LAPSAL e VTSAL no 90º dia de vida



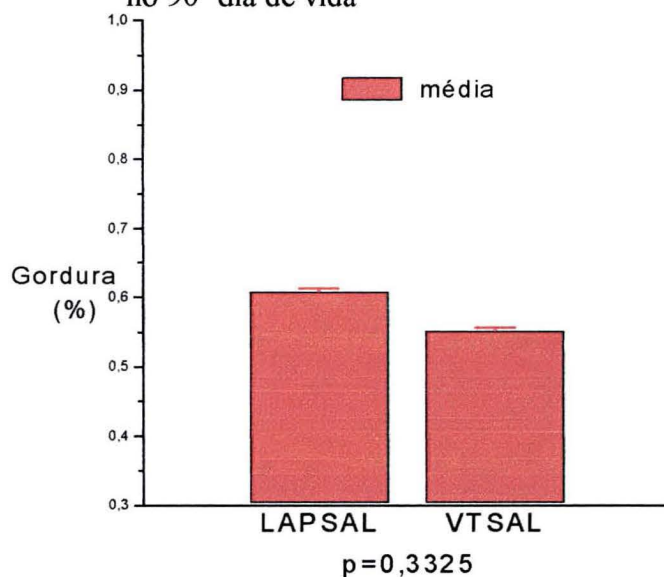
Comparando-se os índices de Lee dos grupos VTSAL e LAPSAL aos 90 dias de vida, observou-se que foram semelhantes, sendo, respectivamente, de $315,20 \pm 4,01$ e $309,36 \pm 3,71$ ($m \pm ep$) ($p = 0,2966$) (Gráfico 14) (Anexo 34).

GRÁFICO 14 – Índice de Lee dos ratos dos grupos LAPSAL e VTSAL no 90º dia de vida



Comparando-se os percentuais de gordura perigonadal dos grupos VTSAL e LAPSAL aos 90 dias de vida, observou-se que foram semelhantes, sendo, respectivamente, de $0,55 \pm 0,004\%$ e $0,60 \pm 0,003\%$ ($m \pm ep$) ($p = 0,3325$) (Gráfico 15) (Anexo 35).

GRÁFICO 15 – Gordura perigonadal dos ratos dos grupos LAPSAL e VTSAL no 90º dia de vida

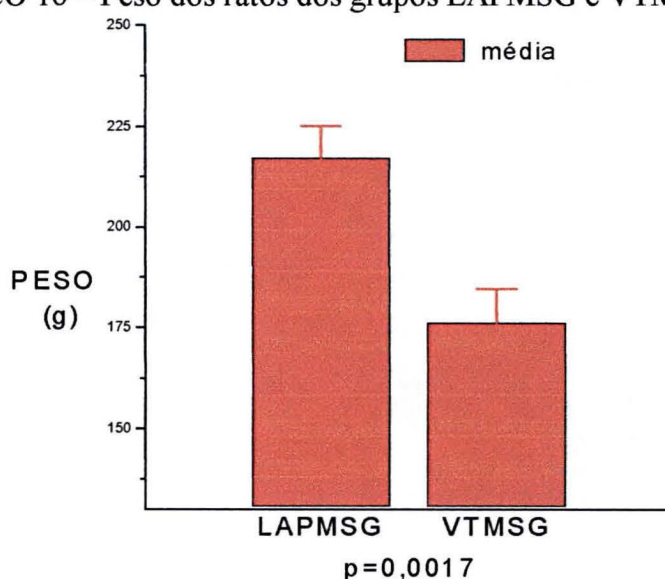


Pôde-se observar que os ratos do grupo VTSAL apresentaram-se com menor CNA, e peso, índice de Lee e percentual de gordura perigonadal semelhantes aos ratos do grupo LAPSAL.

4.6 EFEITO DA VAGOTOMIA TRONCULAR SOBRE PESO, CNA, ÍNDICE DE LEE E GORDURA PERIGONADAL DOS RATOS DOS GRUPOS LAPMSG E VTMSG AO 90º DIA DE VIDA

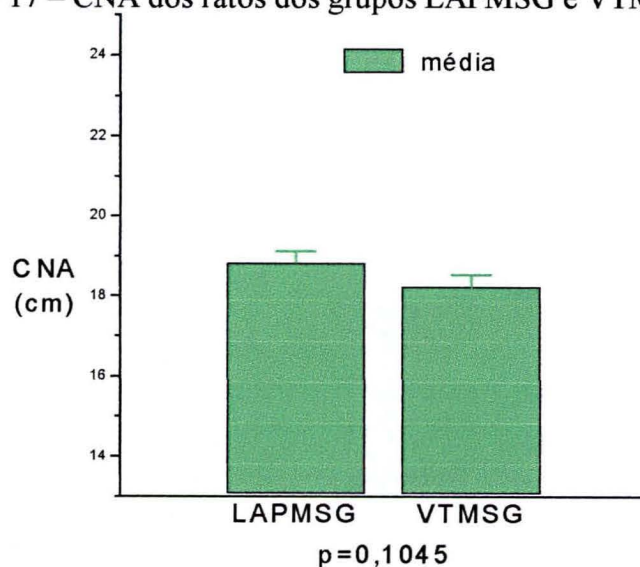
Comparando-se os pesos dos grupos VTMSG e LAPMSG aos 90 dias de vida, observou-se que o do grupo VTMSG foi menor que do grupo LAPMSG, sendo, respectivamente, de $176,15 \pm 8,36$ g e $217,15 \pm 7,75$ g ($m \pm ep$) ($p = 0,0017$) (Gráfico 16) (Anexo 36).

GRÁFICO 16 – Peso dos ratos dos grupos LAPMSG e VTMSG no 90º dia de vida



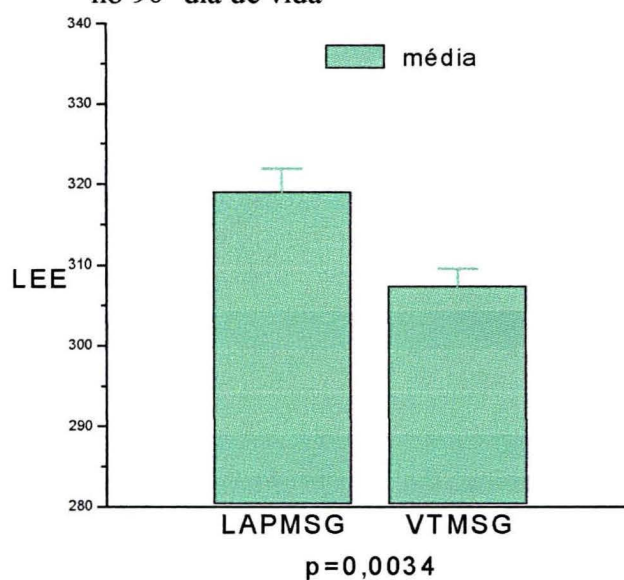
Comparando-se os CNAs dos grupos VTMSG e LAPMSG aos 90 dias de vida, observou-se que foram semelhantes, sendo, respectivamente, de $18,19 \pm 0,31$ cm e $18,83 \pm 0,27$ cm ($m \pm ep$) ($p = 0,1045$) (Gráfico 17) (Anexo 37).

GRÁFICO 17 – CNA dos ratos dos grupos LAPMSG e VTMSG no 90º dia de vida



Comparando-se os índices de Lee dos grupos VTMSG e LAPMSG aos 90 dias de vida, observou-se que o do grupo VTMSG foi menor que o do grupo LAPMSG, sendo, respectivamente, de $307,29 \pm 2,19$ e $318,96 \pm 2,84$ ($m \pm ep$) ($p = 0,0034$) (Gráfico 18) (Anexo 38).

GRÁFICO 18 – Índice de Lee dos ratos dos grupos LAPMSG e VTMSG no 90º dia de vida



Comparando-se os percentuais de gordura perigonadal dos grupos VTMSG e LAPMSG aos 90 dias de vida, observou-se que o percentual do grupo VTMSG foi menor que o do grupo LAPMSG, sendo, respectivamente, de $0,71 \pm 0,007$ % e $1,00 \pm 0,007$ % ($m \pm ep$) ($p = 0,0141$) (Gráfico 19) (Figuras 11 e 12) (Anexo 39).

GRÁFICO 19 – Gordura perigonadal dos ratos dos grupos LAPMSG e VTMSG no 90º dia de vida

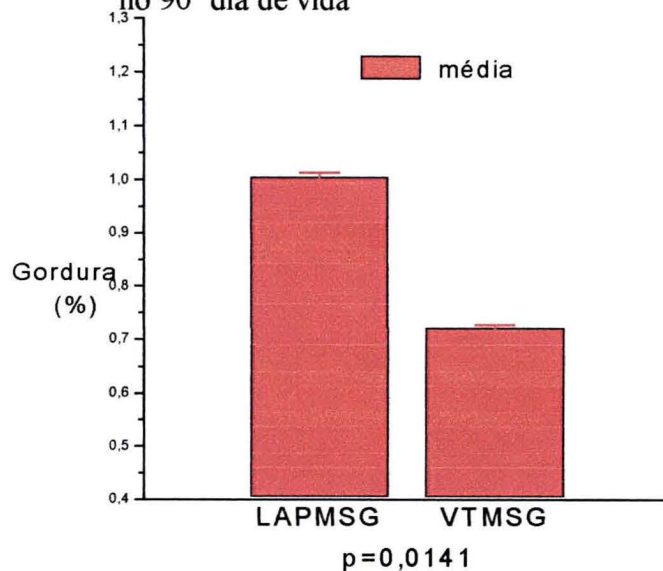


FIGURA 11 – Gordura perigonadal – grupo LAPMSG - no 90º dia de vida - 4 x de aumento

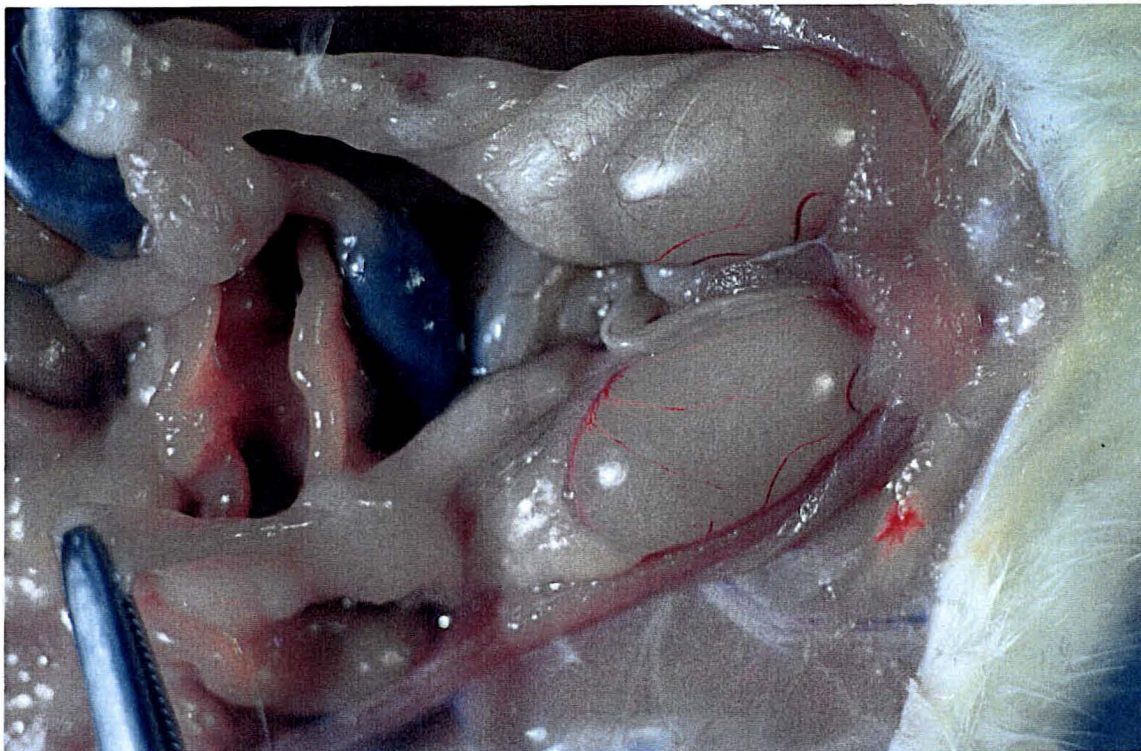
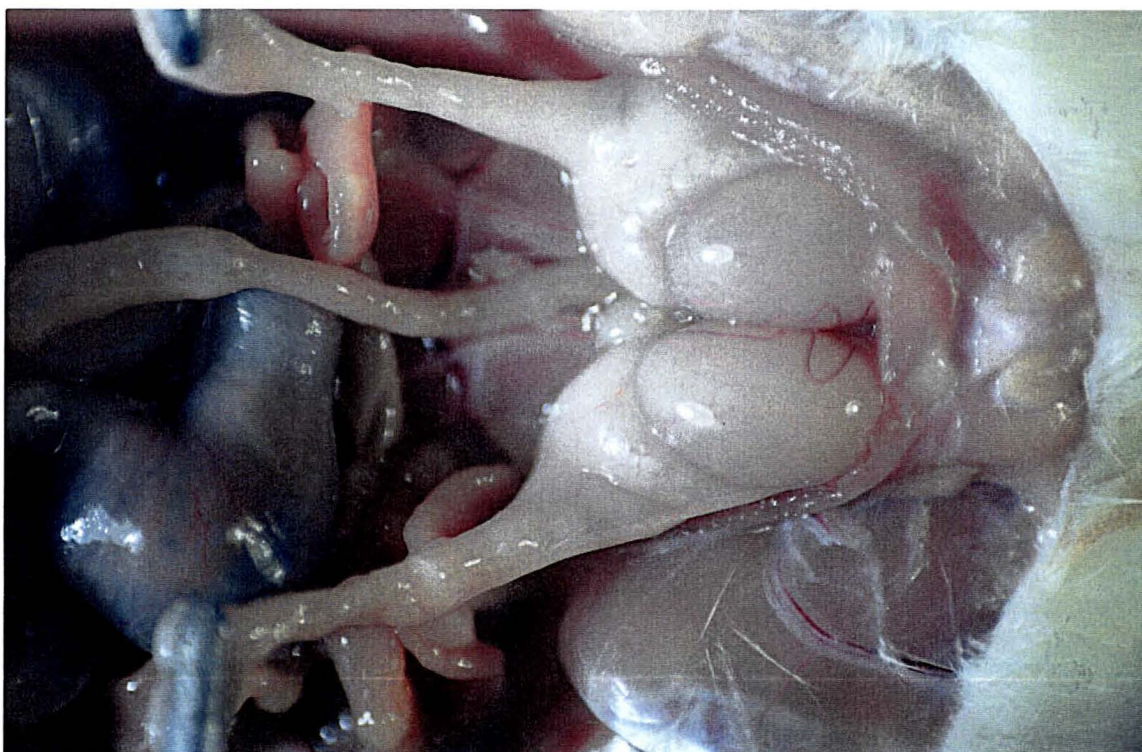


FIGURA 12 – Gordura perigonadal – grupo VTMSG - no 90º dia de vida - 4 x de aumento



Pôde-se observar que os ratos do grupo VTMSG apresentaram menor peso, menor índice de Lee, menor percentual de gordura perigonadal e CNA semelhante aos ratos do grupo LAPMSG.

4.7 CONSUMO ALIMENTAR DOS RATOS DO 30° AO 90° DIA DE VIDA

Na tabela 5 e anexo 13, estão representados o consumo alimentar dos ratos do grupo LAPSAL, do 30° ao 90° dia de vida, que variou de $77,07 \pm 8,34$ g/Kg de peso do animal/dia ($m \pm dp$) a $182,76 \pm 14,70$ g/Kg/dia, com área de consumo total do período de $7300,02 \pm 700,51$ g/Kg ($m \pm dp$), subdivididos em duas fases, do 30° ao 60° dia de vida que variou de $120,38 \pm 9,13$ g/Kg/dia a $182,76 \pm 14,70$ g/Kg/dia, com área de consumo total de $4533,22 \pm 450,60$ g/Kg e do 60° ao 90° dia de vida que variou de $77,07 \pm 8,34$ g/Kg/dia a $119,53 \pm 6,66$ g/Kg/dia, com área de consumo total de $2766,79 \pm 249,91$ g/Kg.

Na tabela 5 e anexo 14, estão representados o consumo alimentar dos ratos do grupo VTSAL do 30° ao 90° dia de vida que variou de $82,92 \pm 9,16$ g/Kg/dia a $169,23 \pm 14,03$ g/Kg/dia, com área de consumo total do período de $7261,91 \pm 635,92$ g/Kg, subdivididos em duas fases, do 30° ao 60° dia de vida que variou de $119,61 \pm 7,00$ g/Kg/dia a $169,23 \pm 14,03$ g/Kg/dia, com área de consumo total de $4289,53 \pm 391,84$ g/Kg e do 60° ao 90° dia de vida que variou de $82,92 \pm 9,16$ g/Kg/dia a $121,30 \pm 11,71$ g/Kg/dia, com área de consumo total de $2998,03 \pm 216,25$ g/Kg.

Na tabela 5 e anexo 15, estão representados o consumo alimentar dos ratos do grupo LAPMSG do 30° ao 90° dia de vida que variou de $78,69 \pm 2,25$ g/Kg/dia a $214,38 \pm 22,42$ g/Kg/dia, com área de consumo total do período de $7938,64 \pm 600,80$ g/Kg, subdivididos em duas fases, do 30° ao 60° dia de vida que variou de $120,23 \pm 20,7813$ g/Kg/dia a $214,38 \pm 22,42$ g/Kg/dia, com área de consumo total de $4940,61 \pm 384,54$ g/Kg e do 60° ao 90° dia de vida que variou de $78,69 \pm 2,25$ g/Kg/dia a $133,53 \pm 11,87$ g/Kg/dia, com área de consumo total de $2998,03 \pm 216,25$ g/Kg.

Na tabela 5 e anexo 16, estão representados o consumo alimentar dos ratos do grupo VTMSG do 30° ao 90° dia de vida que variou de $87,30 \pm 14,12$ g/Kg/dia a $160,61 \pm 12,91$ g/Kg/dia, com área de consumo total do período de $7463 \pm 1163,94$ g/Kg, subdivididos em

duas fases, do 30° ao 60° dia de vida que variou de $124,61 \pm 21,97$ g/Kg/dia a $160,61 \pm 12,91$ g/Kg/dia, com área de consumo total de $4213,63 \pm 636,87$ g/Kg e do 60° ao 90° dia de vida que variou de $87,30 \pm 14,12$ g/Kg/dia a $130 \pm 20,59$ g/Kg/dia, com área de consumo total de $3250,06 \pm 529,08$ g/Kg.

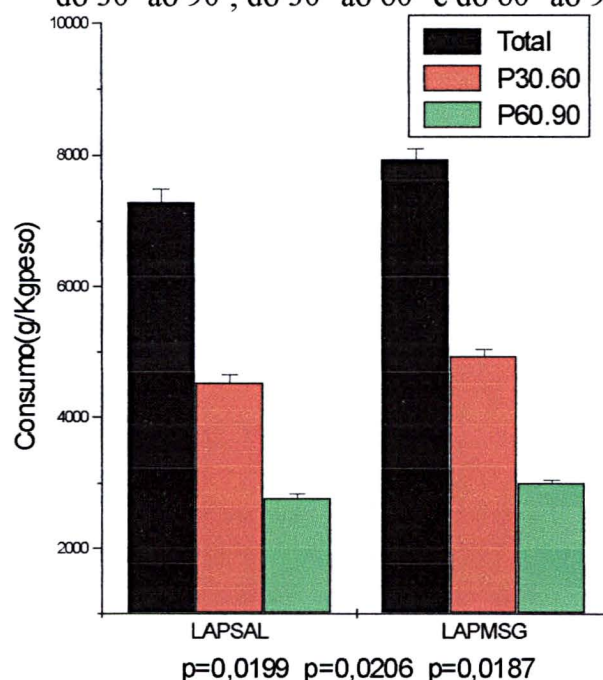
TABELA 5 – Consumo alimentar total dos ratos dos grupos LAPSAL, VTSAL, LAPMSG e VTMSG do 30° ao 90° dia de vida expressos em g/ Kg de peso do animal (m \pm dp)

Dia	LAPSAL	VTSAL	LAPMSG	VTMSG
30°- 90°	7300,02 \pm 700,51	7261,91 \pm 635,92	7938,64 \pm 600,80	7463 \pm 1163,94
30°- 60°	4533,22 \pm 450,60	4289,53 \pm 391,84	4940,61 \pm 384,54	4213,63 \pm 636,87
60°- 90°	2766,79 \pm 249,91	2972,37 \pm 244,07	2998,03 \pm 216,25	3250,06 \pm 529,08

4.8 EFEITO DO MSG SOBRE O CONSUMO ALIMENTAR DOS RATOS DOS GRUPOS LAPSAL E LAPMSG

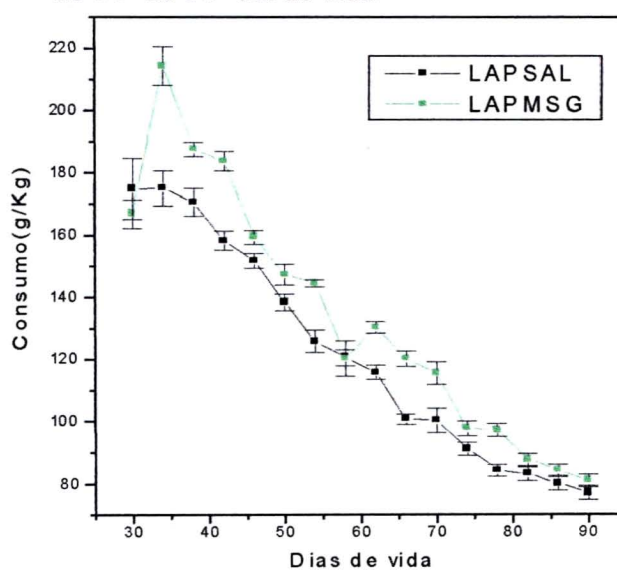
Comparando-se os consumos alimentares totais dos grupos LAPMSG e LAPSAL do 30° ao 90° dia de vida, observou-se que o consumo do grupo LAPMSG foi maior que o do LAPSAL, sendo, respectivamente, de $7938,64 \pm 166,63$ g/Kg de peso do animal e $7300,02 \pm 194,28$ g/Kg (m \pm ep) ($p = 0,0199$); do 30° ao 60° dia de vida, o do grupo LAPMSG também foi maior que o do LAPSAL, sendo, respectivamente, de $4940,61 \pm 106,65$ g/Kg de peso do animal e $4533,22 \pm 124,97$ g/Kg (m \pm ep) ($p = 0,0206$); e do 60° ao 90° dia de vida, o do grupo LAPMSG também foi maior que do grupo LAPSAL, sendo, respectivamente, de $2998,03 \pm 59,97$ g/Kg de peso do animal e $2766,79 \pm 69,31$ g/Kg (m \pm ep) ($p = 0,0187$) (Gráfico 20) (Anexos 40, 41, 42).

GRÁFICO 20 – Consumo alimentar total dos ratos dos grupos LAPSAL e LAPMSG do 30° ao 90°, do 30° ao 60° e do 60° ao 90° dia de vida



Pôde-se observar que os ratos do grupo LAPMSG apresentaram maior consumo alimentar que os do grupo LAPSAL, considerando-se o período completo (30° ao 90° dia de vida), o período do 30° ao 60° dia de vida e o do 60° ao 90° dia de vida (Gráfico 21). Pôde-se observar no gráfico uma tendência à redução do consumo alimentar, proporcionalmente ao peso, à medida que o rato envelhece.

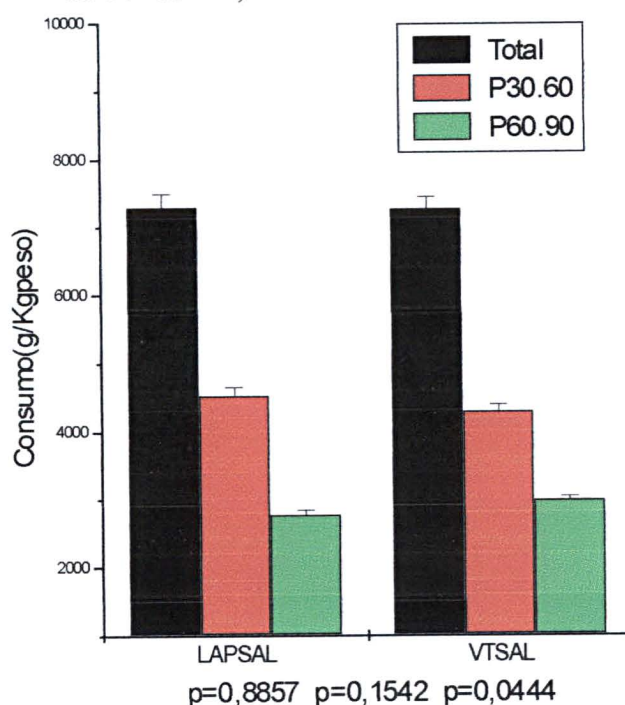
GRÁFICO 21 – Consumo alimentar dos ratos dos grupos LAPSAL e LAPMSG do 30° ao 90° dia de vida



4.9 EFEITO DA VAGOTOMIA TRONCULAR SOBRE O CONSUMO ALIMENTAR DOS RATOS DOS GRUPOS LAPSAL E VTSAL

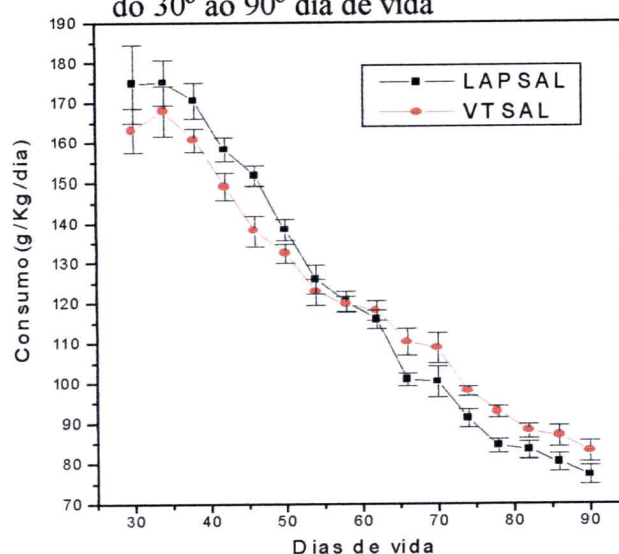
Comparando-se os consumos alimentares totais dos grupos VTSAL e LAPSAL do 30° ao 90° dia de vida, observou-se que os consumos de ambos os grupos foram semelhantes, sendo, respectivamente, de $7261,91 \pm 176,37$ g/Kg de peso do animal e $7300,02 \pm 194,28$ g/Kg ($m \pm ep$) ($p = 0,8857$); do 30° ao 60° dia de vida, também foram semelhantes, sendo, respectivamente, de $4289,53 \pm 108,67$ g/Kg de peso do animal e $4533,22 \pm 124,97$ g/Kg ($m \pm ep$) ($p = 0,1542$); e do 60° ao 90° dia de vida, o do grupo VTSAL foi maior que do grupo LAPSAL, sendo, respectivamente, de $2972,37 \pm 67,69$ g/Kg e $2766,79 \pm 69,31$ g/Kg de peso do animal ($m \pm ep$) ($p = 0,0444$) (Gráfico 22) (Anexos 43, 44 e 45).

GRÁFICO 22 – Consumo alimentar total dos ratos dos grupos LAPSAL e VTSAL do 30° ao 90°, do 30° ao 60° e do 60° ao 90° dia de vida



Pôde-se observar que os ratos do grupo VTSAL apresentaram consumo alimentar semelhante em todo período (30° ao 90° dia de vida) e no período do 30° ao 60° dia de vida, e um consumo maior no período do 60° ao 90° dia de vida, quando comparados aos do grupo LAPSAL. O grupo VTSAL apresentou maior consumo alimentar, a partir do 62° dia de vida (Gráfico 23). Novamente, observa-se no gráfico uma tendência à redução do consumo alimentar, proporcionalmente ao peso, à medida que o animal envelhece.

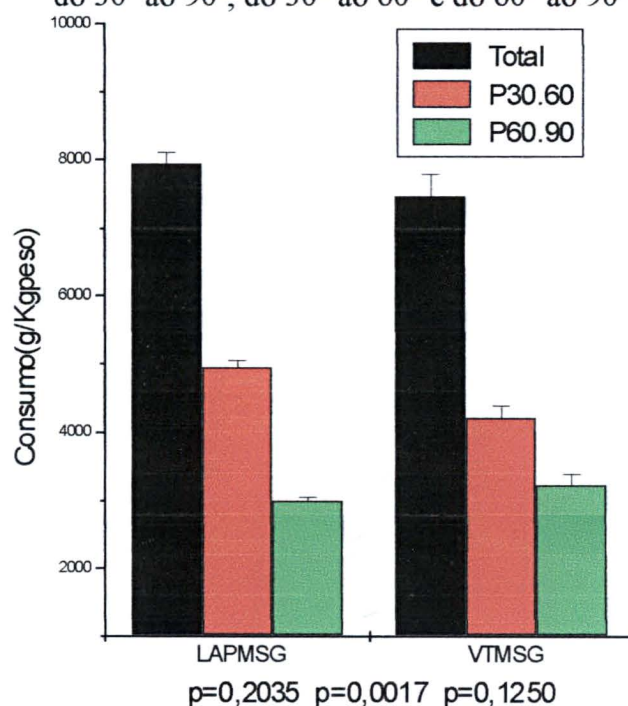
GRÁFICO 23 – Consumo alimentar dos ratos dos grupos LAPSAL e VTSAL do 30° ao 90° dia de vida



4.10 EFEITO DA VAGOTOMIA TRONCULAR SOBRE O CONSUMO ALIMENTAR DOS RATOS DOS GRUPOS LAPMSG E VTMSG

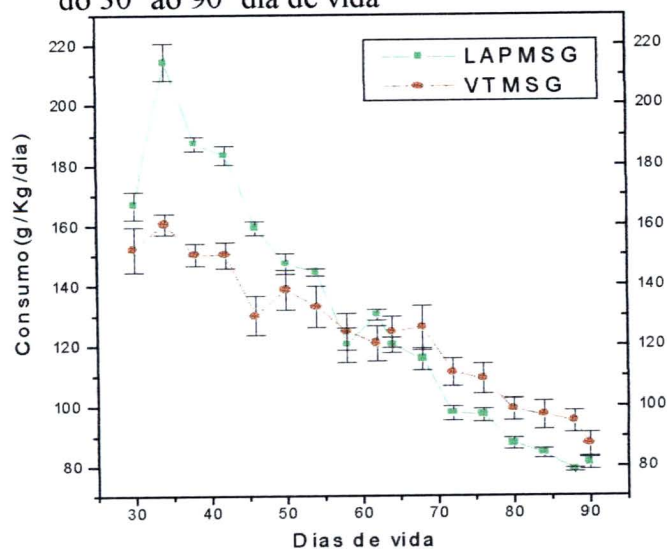
Comparando-se os consumos alimentares totais dos grupos VTMSG e LAPMSG do 30° ao 90° dia de vida, observou-se que foram semelhantes, sendo, respectivamente, de $7463,69 \pm 322,81$ g/Kg e $7938,64 \pm 166,63$ g/Kg ($m \pm ep$) ($p = 0,2035$); do 30° ao 60° dia de vida, o do grupo VTMSG foi menor que do grupo LAPMSG, sendo, respectivamente, de $4213,63 \pm 176,07$ g/Kg de peso do animal e $4940,61 \pm 106,65$ g/Kg ($m \pm ep$) ($p = 0,0017$); e do 60° ao 90° dia de vida, foram semelhantes, sendo, respectivamente, de $3250,06 \pm 146,74$ g/Kg e $2998,03 \pm 59,97$ g/Kg ($m \pm ep$) ($p = 0,1250$) (Gráfico 24) (Anexos 46, 47 e 48).

GRÁFICO 24 – Consumo alimentar total dos ratos dos grupos LAPMSG e VTMSG do 30° ao 90°, do 30° ao 60° e do 60° ao 90° dia de vida



Pôde-se observar que os ratos do grupo VTMSG apresentaram consumo alimentar semelhante em todo período (do 30º ao 90º dia de vida), sendo que um menor consumo no período do 30º ao 60º dia de vida e, novamente, semelhante consumo no período do 60º ao 90º dia de vida, quando comparados aos do grupo LAPMSG. A mudança, no grupo VTMSG, de menor para semelhante consumo alimentar, ocorreu entre o 58º e 62º dia de vida (Gráfico 25). Como nos gráficos 23 e 27, observa-se uma tendência à redução do consumo alimentar, proporcionalmente ao peso, à medida que o rato envelhece.

GRÁFICO 25 – Consumo alimentar dos ratos dos grupos LAPMSG e VTMSG do 30º ao 90º dia de vida



4.11 SINOPSE DOS RESULTADOS COMPARATIVOS DOS GRUPOS

As Tabelas 6, 7, 8 e 9 demonstram resumidamente os resultados, com o objetivo de facilitar o entendimento dos mesmos.

TABELA 6 – Efeito do MSG aos 30 dias de vida dos ratos

30º dia	Peso	CNA	Lee
SALINA	=	-	-
MSG	=	↓	↑
	p=0,1775	p=0,0316	P=0,0122

TABELA 7 – Efeito do MSG aos 90 dias de vida dos ratos

Consumo alimentar (período)							
90º dia	Peso	CNA	Lee	Gordura	30º- 90º d	30º- 60º d	60º- 90º d
LAPSAL	-	-	-	-	-	-	-
LAPMSG	↓	↓	↑	↑	↑	↑	↑
	P=0,0006	p<0,0001	p=0,0514	P<0,0001	p=0,0199	p=0,0206	p=0,0187

TABELA 8 – Efeito da VT sobre os ratos normais aos 90 dias de vida

Consumo alimentar (período)							
90º dia	Peso	CNA	Lee	Gordura	30º- 90º d	30º- 60º d	60º- 90º d
LAPSAL	=	-	=	=	=	=	-
VT SAL	=	↓	=	=	=	=	↑
	p=0,0709	p=0,0212	p=0,2966	p=0,3325	p=0,8857	p=0,1542	p=0,0444

TABELA 9 – Efeito da VT sobre os ratos MSG aos 90 dias de vida

Consumo alimentar (período)							
90º dia	Peso	CNA	Lee	Gordura	30º- 90º d	30º- 60º d	60º- 90º d
LAPMSG	-	=	-	-	=	-	=
VTMSG	↓	=	↓	↓	=	↓	=
	p=0,0017	p=0,1045	p=0,0034	p=0,0141	p=0,2035	p=0,0017	p=0,1250

4.12 EXAME HISTOLÓGICO DOS FRAGMENTOS DE NERVOS VAGOS

Todos os fragmentos de nervos retirados dos 13 ratos do grupo VTSAL e dos 13 ratos do VTMSG foram transportados em solução de formalina, fixados em parafina e corados pelas técnicas de hematoxilina-eosina (HE) e abidina biotina – peroxidase (ABP).

Todos os materiais examinados à microscopia ótica confirmaram a presença de elementos compatíveis com tecido nervoso (Figuras 13, 14).

FIGURA 13 – Fragmento de nervo vago – coloração pelo método HE - 100 x de aumento

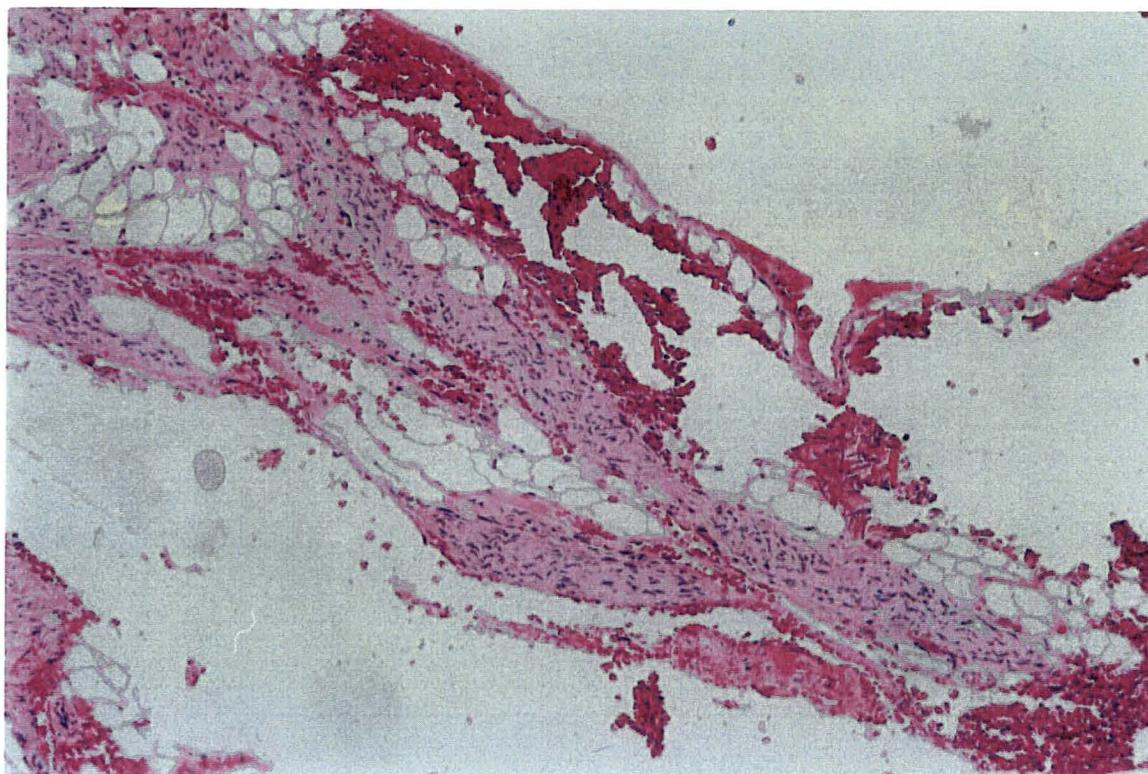
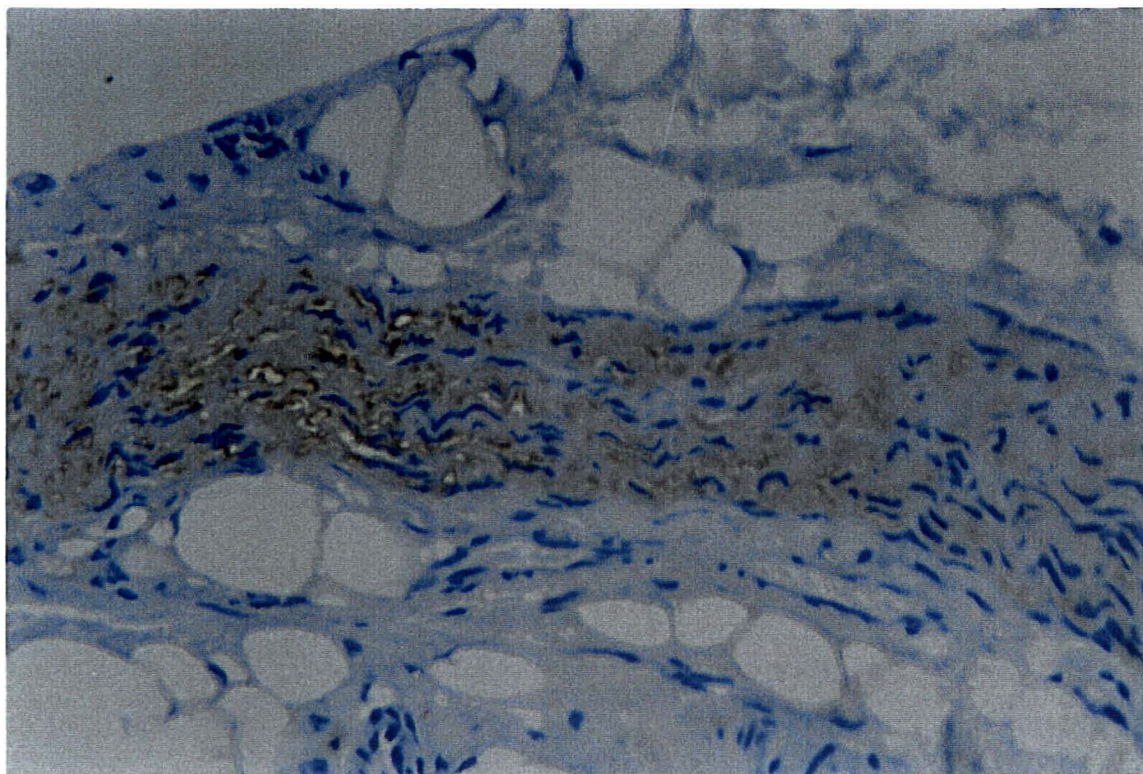


FIGURA 14 – Fragmento de nervo vago – coloração pelo método ABP - 400 x de aumento



5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

O rato pode não ser o melhor modelo experimental de comparação de nutrição e alimentação humana. Mas, como o seu comportamento alimentar é o mais bem estudado e documentado de todas as espécies animais, e existe uma alta disponibilidade de diferentes modelos experimentais de lesão hipotalâmica, alterações biométricas e ingestão alimentar, o estudo nestes animais adquire importância fundamental na pesquisa da obesidade por lesão hipotalâmica, ingestão alimentar e hipossomatotropismo. Além disto, os efeitos comportamentais de uma operação em nível de tubo digestório são muito diferentes entre ratos normais e com lesão hipotalâmica (SCLAFANI, 1987).

A grande vantagem do modelo experimental com injeção de solução de MSG em ratos, na fase neonatal, é de que o MSG destrói seletivamente os neurônios do ARC, ao contrário da eletrotermocoagulação, que lesa os axônios próximos desta região (MISKOWIAK e PARTYKA, 1993). Além disto, as áreas lesadas pelo MSG são locais em que existem receptores e grande concentração de leptina e NPY, contribuindo para o estudo dos mesmos, que são fundamentais para o conhecimento dos estímulos e inibições da ingestão alimentar (DAWSON et al., 1997).

Neste estudo, nas injeções subcutâneas na região cervical posterior, foram utilizadas soluções de MSG na concentração de 24%, uma vez ao dia, nos primeiros cinco dias de vida. Da mesma forma, nas injeções de solução salina, foram utilizadas soluções na concentração de 12,5%, nos primeiros cinco dias de vida. Estas concentrações das soluções vêm sendo utilizadas em muitos outros estudos sobre o assunto. Os volumes de injeção diária foram diferentes entre os grupos SALINA e MSG, devido à diferença de concentração das respectivas substâncias, mas com o objetivo de se manter o mesmo número de partículas injetadas em cada solução (1,42 molar). O uso do MSG e da solução salina, como preconizada pela literatura, nos casos de injeção em roedores, não necessita de esterilização das referidas soluções. A anti-sepsia no local da injeção com solução de iodo, agulha e seringa estéreis são suficientes para um procedimento relativamente seguro e sem complicações. Não se observou hiperemia, supuração, edema ou necrose tecidual no local de injeção após a mesma (SERESS, 1982; NASCIMENTO CURI et al., 1991; RIBEIRO et al., 1989; HOLZWARTH-McBRIDE et al., 1976a; HOLZWARTH-McBRIDE et al., 1976b; HIRATA et al., 1997; MISKOWIAK e PARTYKA, 1993; NEMEROFF et al., 1977;

HAMAOKA e KUSUNOKI, 1986; DAWSON et al., 1997; SCLAFANI, 1987; KUBOTA et al., 1994; ZHANG et al., 1994; MARMO et al., 1994). O aporte nutricional dos animais seguiu as recomendações do “National Research Council” e “American Institute of Nutrition” e utilizou-se dieta completa balanceada, não especializada, na forma sólida, seguindo a rotina do Laboratório de Biologia Celular da Secreção, do Departamento de Biologia Celular e Genética da Universidade Estadual de Maringá, sem restrição da ingestão da dieta ou de água (BERNARDIS et al., 1982a; DeLUCA et al., 1996). Foram consumidos entre 12 g e 20 g diários por rato durante o experimento, parâmetros dentro dos padrões da literatura (Anexos 13, 14, 15, 16 e 49). Como existe uma resposta dependente do sexo do animal no desenvolvimento das consequências da lesão hipotalâmica, dentre estas o acúmulo de tecido gorduroso corporal e ingestão alimentar, neste trabalho optou-se pela amostra exclusivamente composta por ratos machos, com o objetivo de reduzir as variáveis de influência no estudo (HOLZWARTH-McBRIDE et al., 1976a; HOLZWARTH-McBRIDE et al., 1976b; NASCIMENTO CURI et al., 1991). Na fase adulta, os ratos machos, injetados com solução de MSG na fase neonatal, apresentam aumento da lipogênese no fígado, retroperitônio e testículos, sendo que neste estudo pôde-se observar o acúmulo da gordura perigonadal. Neste aspecto, as fêmeas dos ratos não foram utilizadas no estudo devido à forte influência hormonal na lipogênese, que ocorre apenas nos ovários e retroperitônio (NASCIMENTO CURI et al., 1991). No tecido gorduroso de retroperitônio e gônadas dos ratos machos, observa-se hipertrofia celular, caracterizando adiposidade do tipo hipertrófico (NASCIMENTO CURI et al., 1991; MARMO et al., 1994; OCHI et al., 1988).

Utilizou-se o índice de Lee como um dos parâmetros biométricos, que é a razão da raiz cúbica do peso sobre o CNA. Este índice foi criado por Lee, inicialmente, para indicar o estado nutricional do animal e não se correlaciona adequadamente com o percentual de gordura corporal em ratos normais. O CNA do animal é um índice insatisfatório para estimar a massa livre de gordura em animais de mesma idade e de mesma história nutricional (STEPHENS, 1980). Segundo Stephens, caso a adiposidade não seja acompanhada por aumento de peso, não haverá correlação de obesidade e índice de Lee, visto que, por definição, obesidade é o aumento da gordura corporal acompanhada de aumento do peso. Apesar disto, nos animais com obesidade devido à lesão hipotalâmica, como, por exemplo, nos ratos com lesão bilateral do VMH, existe excelente correlação da gordura corporal com o índice de Lee, tanto na fase adulta, quanto na fase de desmame (BERNARDIS e

PATTERSON, 1968; STEPHENS, 1980). Da mesma forma, Coscina observou correlação satisfatória de índice de Lee com tecido gorduroso branco perigonadal e tecido gorduroso marrom interescapular (COSCINA et al., 1985). Também se observou correlação muito fidedigna entre índice de Lee e percentagem de gordura corporal em ratos obesos submetidos à dieta líquida rica em sucrose (KANAREK e MARKS-KAUFMANN, 1979). Empiricamente, o índice de Lee não seria o índice ideal para mensuração de obesidade, devido à fragilidade do CNA como índice biométrico para obesidade. Mas, quando a proporção de peso ocupado por gordura fosse relativamente mais elevada que a massa magra, haveria uma fidedignidade muito aceitável para o índice de Lee. Este é o padrão de distribuição gordurosa encontrado nos animais com obesidade induzida por lesão hipotalâmica. Quanto mais amplo o limite de valores de percentual de gordura, mais precisa a correlação do índice de Lee com o percentual de gordura corporal (STEPHENS, 1980). Neste estudo, não se utilizaram métodos diretos de mensuração de gordura na carcaça, porque não seriam convenientes para o trabalho. Portanto, apesar de todas as ressalvas conhecidas, com intuito de avaliação do acúmulo gorduroso, optou-se pela utilização do índice de Lee, juntamente com a mensuração direta da gordura perigonadal. O índice de Lee utilizado isoladamente como índice de mensuração de obesidade está muito aquém do ideal. Por outro lado, a mensuração direta da gordura perigonadal e o estabelecimento do percentual da mesma em relação ao peso corporal do animal, mais especificamente da gordura peri-epididimal no rato macho, podem ser considerados excelentes parâmetros de obesidade.

No primeiro dia de vida dos animais, observou-se que os pesos médios dos grupos SALINA e MSG foram semelhantes. Não foram obtidos CNA ou índice de Lee no 1º dia de vida nestes animais, porque tecnicamente a obtenção da mensuração é duvidosa e não há nenhuma recomendação por parte da literatura sobre o assunto. Aos 30 dias de vida, os grupos SALINA e MSG foram subdivididos, para continuidade do estudo, em grupos que seriam submetidos à laparotomia exploradora exclusivamente ou à VT subdiafragmática. Constatou-se que os respectivos novos grupos, ou seja, os grupos LAPSAL e VTSAL, foram semelhantes entre si, bem como os grupos LAPMSG e VTMSG, quando se comparou peso, CNA e índice de Lee. Desta forma, aos 30 dias de vida, constatou-se homogeneidade aceitável dos grupos entre si.

Os efeitos do MSG em nível de hipotálamo ocorrem pela sua ação neurotóxica causando picnose e intumescimento celular, destruindo 80% a 90% dos neurônios da região

do ARC, eminência média e outras áreas cerebrais (SILVA, 1995; SCALLET e OLNEY, 1986; HOLZWARTH-McBRIDE et al., 1976a; HOLZWARTH-McBRIDE et al., 1976b; SERESS, 1982; NASCIMENTO CURI et al., 1991; RIBEIRO et al., 1989; NEMEROFF et al., 1978; FRIEDER e GRIMM, 1984; NEMEROFF et al., 1977; FISHER et al., 1991; MISKOWIAK e PARTYKA, 1993; SHAPIRO et al., 1986; DAWSON et al., 1997; DOLNIKOFF et al., 1988; KUBOTA et al., 1994; TANAKA et al., 1978). Em ratos injetados com solução de MSG na fase neonatal, observa-se redução da capacidade termogênica do tecido adiposo e menor taxa metabólica basal, devido à menor atividade do SNA simpático neste tecido (REMKE et al., 1988; SILVA, 1995; BETRÁN et al., 1992; ARNDT et al., 1991), além de aumento de triglicerídeos e ácidos graxos no plasma (ZHANG et al., 1994; DAWSON et al., 1997; CHIKAMORI et al., 1977). Em ratos machos injetados com MSG na fase neonatal, aos 90 dias de vida, apresentam diminuição dos corpos dos neurônios nas áreas próximas ao III ventrículo cerebral, principalmente no ARC e menos intensamente na eminência média, inclusive com destruição da própria parede do ARC, quando comparados com o grupo controle (SCHEREN, 1998). A única síndrome de obesidade conhecida em que o ganho de peso é devido à hiperinsulinemia é a obtida no modelo experimental de lesão bilateral do VMH, realizado em animais. Em seres humanos, na obesidade de causa hipotalâmica não há comprovação se a hiperinsulinemia é primária, como descrito na lesão do VMH, ou secundária à obesidade (FLIER e FOSTER, 1998). Ratos machos injetados com MSG na fase neonatal, aos 90 dias de vida, apresentam um aumento da atividade colinesterásica em todo o cérebro, principalmente no hipotálamo, quando comparados aos do grupo controle. Apesar da incerteza da presença de danos no VMH, pela proximidade do local da lesão induzida, acredita-se que a hiperatividade parassimpática produzida naquela topografia possa explicar a hiperinsulinemia destes animais injetados com MSG (BONFLEUR, 1998).

Neste estudo, os efeitos do MSG foram observados aos 30 dias no grupo MSG, quando comparados ao grupo SALINA, e aos 90 dias, comparando-se a evolução dos grupos LAPSAL e LAPMSG. Aos 30 dias de vida, observou-se que o grupo MSG apresentou menor CNA e maior índice de Lee. O peso do grupo MSG foi menor que o do grupo SALINA, mas sem significância estatística. Aos 90 dias de vida, o grupo MSG permaneceu com menor CNA e maior índice de Lee, mas com peso inferior e com percentual de gordura perigonadal maior que do grupo SALINA. O índice de Lee do grupo MSG (MSG aos 30 dias e LAPMSG

aos 90 dias) apresentou-se maior que o do grupo SALINA (SALINA aos 30 dias e LAPSAL aos 90 dias), devido ao menor CNA do grupo MSG apresentado aos 30 e 90 dias. A redução do peso do grupo MSG, em relação ao grupo SALINA aos 90 dias, não foi suficiente para reduzir o referido índice de Lee. Aos 90 dias, o grupo LAPMSG apresentou-se com menor peso, muito provavelmente devido ao menor CNA, apesar do maior consumo alimentar do grupo LAPMSG em relação ao grupo LAPSAL. O grupo LAPMSG apresentou um índice de gordura perigonadal e índice de Lee maiores, podendo-se, então, constatar maior acúmulo de gordura nestes animais. Maior adiposidade e decréscimo no CNA do animal aos 30 e 90 dias de vida, componentes da síndrome induzida pelo MSG injetado na fase neonatal, na dose referida, também foram obtidos em outros trabalhos (REMKE et al., 1988; SILVA, 1995; ZHANG et al., 1994; BETRÁN et al., 1992; REMKE et al., 1991; MISKOWIAK e PARTYKA, 1993; SERESS, 1982; NASCIMENTO CURI et al., 1991; NEMEROFF et al., 1977; NEMEROFF et al., 1978; CAMERON et al., 1978).

Ratos machos, injetados com MSG na fase neonatal, aos 90 dias de vida apresentam menor peso, menor CNA, maior percentual de gordura perigonadal e maior índice de Lee, bem como menor peso dos órgãos estômago, cérebro, rins, pâncreas, fígado, baço e coração, em relação ao grupo controle (BONFLEUR, 1998; SCHEREN, 1998), bem como camundongos (MARTINS, 1998). Os animais, submetidos à injeção de MSG na fase neonatal, apresentam diminuição de CNA devido ao hipossomatotropismo, com redução dos níveis circulantes de GH, tanto sua secreção basal como pulsátil, em virtude da destruição permanente dos neurônios do ARC, local de produção do GH-RH (DOLNIKOFF et al., 1988; MISKOWIAK e PARTYKA, 1993; KANAREK e MARKS-KAUFMAN, 1981; SHAPIRO et al., 1986; DePAOLO e STEGER, 1985; MAITER et al., 1991; KUBOTA et al., 1994). Além disto, provavelmente, também existe insensibilidade irreversível da célula alvo ao GH (SHAPIRO et al., 1993). Apesar do menor CNA, os ratos injetados com MSG conseguem reter mais as reservas nitrogenadas, quando alimentados exclusivamente com água, otimizando a utilização de proteínas, com um menor nível plasmático de uréia e reduzindo a proteólise para neoglicogênese hepática (RIBEIRO et al., 1989; BETRÁN et al., 1992). A deficiência de GH implica redução e retardo do crescimento do animal na fase neonatal por causa do inadequado crescimento do volume e do número de células. Como o GH é hormônio calorífero, que normalmente produz lipólise e anabolismo, além de ser diabetogênico, com a sua deficiência na fase adulta, acarretaria na falha da mobilização das gorduras, com aumento

da glicólise e glicogenólise, hipoglicemia de jejum, adiposidade e intolerância ao frio, contribuindo para o aumento do tecido gorduroso destes animais (REMKE et al., 1988; SILVA, 1995; ZHANG et al., 1994; DOLNIKOFF et al., 1988; BETRÁN et al., 1992; REMKE et al., 1991; DAWSON et al., 1997; GROSSMAN et al., 1986; THORNER et al., 1998). Portanto, a deficiência de GH por lesão hipotalâmica induzida pela injeção do MSG pode participar no mecanismo de acúmulo de tecido adiposo nestes animais (BRAY, 1979b).

Além disto, a participação da hiperatividade vagal, com hiperinsulinemia e adiposidade, é provavelmente muito relevante nestes animais. Neste estudo, observou-se redução da adiposidade peri-epididimal e do índice de Lee nos ratos injetados com MSG, após serem vagotomizados. Este fato evidencia a importância do mecanismo vagal na gênese da adiposidade destes animais, pois, neste experimento, não houve reposição do GH. Neste estudo, foram utilizados ratos injetados com MSG que não foram vagotomizados (grupo LAPMSG), de forma que foi possível isolar a participação vagal neste tipo de adiposidade induzida pelo MSG.

Nos ratos injetados com MSG, observa-se hiperinsulinemia, devido ao aumento da secreção de células β das ilhotas pancreáticas, que está associada à lipogênese e atividade da LPL (CHIKAMORI et al., 1977; BERTHOUD e JEANRENAUD, 1979; YOSHIOKA et al., 1991). A hiperinsulinemia está relacionada à hipertonicidade vagal, conseqüente da hiperatividade colinérgica hipotalâmica, causada pela injeção do MSG (SILVA, 1995; CHIKAMORI et al., 1977; BRAY et al., 1981). A morfometria do tecido pancreático dos ratos machos injetados com MSG na fase neonatal, aos 90 dias de vida, revela que o percentual da área de ilhotas pancreáticas em relação ao tecido pancreático foi maior em relação ao controle, porém o número de ilhotas foi semelhante. Este fato mostra que ocorreu hipertrofia das ilhotas pancreáticas, muito provavelmente devido à hipertonicidade vagal (SCHEREN, 1998). Powley e Opsahl, em 1976, demonstraram que os ratos normais vagotomizados apresentaram redução do tamanho das ilhotas pancreáticas (POWLEY e OPSAHL, 1976), devido à perda da atividade vagal.

Neste estudo, constatou-se que os animais MSG, mais especificamente do grupo LAPMSG, apresentaram maior consumo alimentar, proporcional ao peso do animal, que os animais do grupo LAPSAL, ou seja, apresentaram-se como animais hiperfágicos em relação ao controle. O maior consumo alimentar foi observado desde o 30° até o 90° dia de vida, inclusive nos períodos do 30° ao 60° dia e deste até o 90° dia, resultados também encontrados

por alguns autores (SIMSON et al., 1977; REMKE et al., 1988). Entretanto, outros autores, discordando destes resultados, afirmam que estes animais são hipofágicos quando comparados ao controle, e que a adiposidade, nestes casos, seria exclusivamente metabólica e não decorrente, também, do aumento do consumo alimentar (NEMEROFF et al., 1977; KANAREK e MARKS-KAUFMAN, 1981; SUN et al., 1991; BETRÁN et al. 1992; SCALLET e OLNEY, 1986; MORI et al., 1999; STRICKER-KRONGRAD et al., 1996; BECK et al., 1997; BODNAR et al., 1986; NIKOLETSEAS, 1977; KANAREK et al., 1979). Os animais injetados com MSG, nos primeiros 30 dias de vida, tendem a consumir menos proteínas, mais carboidratos e semelhantes quantidades de gordura quando comparados aos animais do grupo controle (KANAREK e MARKS-KAUFMAN, 1981), visto que estes animais apresentam menor proteólise para neoglicogênese (RIBEIRO et al., 1989). Neste estudo, não se utilizou dieta especializada em algum nutriente, mas, apenas, a ração padrão do laboratório (Anexo 49), constatando-se que o consumo alimentar é maior no grupo MSG do que no grupo controle, quando se mensura a ingestão alimentar proporcionalmente ao peso do animal. Em alguns trabalhos, que afirmam que os ratos MSG são hipofágicos, revisando-se o método adotado pelos mesmos, e se considerando como parâmetro de consumo a proporcionalidade em relação ao peso do animal, pôde-se constatar que, na realidade, estes animais foram hiperfágicos. Como exemplo desta análise, pode-se citar o trabalho de Nikoletseas (NIKOLETSEAS, 1977). Demonstrou-se que ratos machos, submetidos à injeção de MSG na fase neonatal, apresentam-se hiperfágicos e não normofágicos ou hipofágicos, como relatado na literatura. Isto foi constatado, como já referido, quando se estabelece a relação do peso do animal com o seu respectivo consumo alimentar (BONFLEUR, 1998), bem como em camundongos machos (MARTINS, 1998), discordando de autores que demonstraram que estes animais, injetados com MSG na fase neonatal, são normofágicos em relação aos animais do grupo controle (TANAKA et al., 1978; YOSHIOKA et al., 1991).

Em estudo imunohistoquímico, observou-se que a injeção de MSG na fase neonatal causa desaparecimento dos corpos celulares positivos para NPY no ARC, além da redução destes corpos celulares no PVN (KERKERIAN e PELLETIER, 1986; ABE et al., 1990). Normalmente, o NPY é encontrado no ARC e no PVN (FRANKISH et al., 1995). Com a lesão do ARC, pela injeção do MSG, a secreção ficaria a cargo do PVN, ou seja, não ocorre a eliminação completa do NPY neste nível. Sabe-se que o NPY injetado diretamente no PVN induz hiperfagia, redução do gasto energético, obesidade e hiperinsulinemia (FRANKISH et

al., 1995; SAINSBURY et al., 1997; ROHNER-JEANRENAUD, 1995), acompanhado de aumento da lipogênese hepática, de maior atividade da LPL e de maior captação de glicose pelo adipócito (ROHNER-JEANRENAUD, 1995). O NPY está mais relacionado com a ingestão e utilização dos carboidratos (LEIBOWITZ, 1995). Poderia-se atribuir algum efeito no aumento da ingestão alimentar a participação do NPY remanescente nos ratos injetados com MSG. A leptina, um peptídeo de 16 KD com função hormonal, é secretada por adipócitos do tecido gorduroso branco, e está relacionada com a regulação da ingestão alimentar e balanço energético em nível de SNC. Postula-se a existência de receptores com RNA mensageiro para leptina no hipotálamo, mais exatamente no ARC, como potencial local de ação da mesma. Como o ARC é afetado pela injeção de MSG, com destruição dos receptores de leptina a este nível, haveria uma atenuação no *feedback* gerado pela leptina circulante, explicando um possível mecanismo de ação do MSG. Habitualmente, a leptina pode suprimir o ganho de peso, diminuir o depósito de gordura corporal e perigonadal, reduzir a ingestão alimentar noturna e reduzir a insulinemia em ratos normais, mas isto não ocorre nos ratos injetados com MSG. Os ratos, injetados com MSG, apresentam-se com elevados níveis de leptina circulantes e desenvolvem adiposidade intensa, mesmo com a administração exógena de leptina, e mesmo pela ação da leptina endógena secretada pelos adipócitos. A leptina não seria efetiva na redução da ingestão alimentar nos animais injetados com MSG, pois não haveria receptores íntegros para a leptina atuar em hipotálamo, mais especificamente no ARC. Outro possível mecanismo que estaria afetado nestes ratos, injetados com MSG, seria o poder da leptina em suprimir o apetite através da inibição da ação ou da síntese do NPY. Este mecanismo estaria afetado porque haveria uma deficiência de NPY no ARC, apesar de uma relativa eficiência do NPY em nível de PVN, o qual não é afetado pelo MSG (DAWSON et al., 1997; BRAY, 1997; GLOAGUEN et al., 1997; MEISTER, 2000; BASKIN et al., 1999; TANG-CHRISTENSEN et al., 1999; WANG et al., 1997).

Neste estudo, a VT foi realizada nos respectivos grupos, aos 30 dias de vida do rato. A dissecação dos nervos vagos e seus ramos de forma sistemática, sob orientação anatômica rigorosa e apurada técnica operatória, foi realizada com o objetivo de obtenção de uma VT subdiafragmática completa (CHIKAMORI et al., 1977; SAWCHENKO e GOLD, 1981; WAMPLER e SNOWDON, 1979; CAMPFIELD et al., 1983). Além do rigor de técnica operatória, todos os segmentos dos nervos vagos foram enviados para estudo histológico. O efeito da VT, no rato normal (controle), foi observado, acompanhando-se os grupos LAPSAL

e VTSAL. Aos 90 dias de vida, os ratos vagotomizados (VTSAL) apresentaram-se com menor CNA quando comparados aos ratos apenas laparotomizados (LAPSAL), e índice de Lee e percentual de gordura perigonadal semelhantes. Apesar de não estatisticamente significativo, o peso do grupo VTSAL foi menor que o do grupo LAPSAL. O índice de Lee não foi diferente no grupo vagotomizado, porque houve uma redução do CNA e também do peso do animal. Estas reduções, provavelmente, foram devidas ao menor consumo alimentar nos primeiros 32 dias de pós-operatório, apesar de não significativo estatisticamente. Analisando-se o consumo alimentar do rato normal vagotomizado, observou-se que o mesmo foi semelhante ao consumo do grupo controle quando se considerou todo período de estudo, ou seja, do 30° ao 90° dia de vida. Observou-se que houve uma tendência a menor consumo no período do 30° ao 60° dia de vida, e um consumo maior no período do 60° ao 90° dia de vida, quando comparado ao grupo controle. A inversão de menor para maior consumo no grupo VTSAL, ocorreu no 62° dia de vida.

Em ratos normais, a VT bloqueia o reflexo orofaríngeo alimentar, ou seja, impede o aumento da insulinemia sob estímulo do alimento na orofaringe (MILLER, 1981), mas não afeta, significativamente, o fluxo sanguíneo de ilhotas pancreáticas e insulinemia basal (ATEF et al., 1992; POWLEY e OPSAHL, 1976). Observa-se que a VT altera a resposta dos níveis de glicose e insulina sanguíneos apenas à glicose via oral, mas não altera a resposta à administração de glicose via endovenosa (CAMPFIELD et al., 1983). Os ratos normais experimentam os efeitos da VT sobre a ingestão alimentar, apresentando hipofagia e perda de peso, dependente da idade e peso inicial ao momento da VT. Estes efeitos são mais evidentes em ratos com lesão hipotalâmica (SCLAFANI, 1987; BERNSTEIN e GOEHLER, 1983; OPSAHL e POWLEY, 1974; OROSCO et al., 1987). A VT não previne a obesidade quando se atenua a hipofagia, através da administração de dieta adocicada e pulverizada, ao invés de dieta não adocicada e líquida (SCLAFANI, 1987; GOLD et al., 1980; KING e FROHMAN, 1982). Campfield observou que a VT promove perda de peso e redução de ingestão alimentar de forma mais importante nos primeiros 21 dias de pós-operatório de VT (CAMPFIELD et al., 1983). Nos ratos normais, observa-se distensão, impacção e estase gástrica importantes (SCLAFANI e LUCAS, 1996), que também foram verificados em nosso laboratório, em animais adultos vagotomizados no prazo de 25 dias de pós-operatório. O conteúdo alimentar gástrico chegou a representar até 15% do peso corporal do animal, e, freqüentemente, observou-se úlcera de corpo gástrico. Opsahl e Powley observaram distensão gástrica

constante e conteúdo gástrico alimentar presente após um período de 24 horas de jejum (OPSAHL e POWLEY, 1974). Uma das explicações para este fato, é que a VT bloqueia o efeito inibitório alimentar (saciedade induzida) da distensão gástrica. Por outro lado, o efeito inibitório alimentar da distensão duodenal é afetado, seletivamente, para glicose e aminoácidos, mas não afetado para gorduras (SCLAFANI, 1987). A VT também produz efeitos aversivos à ingestão alimentar, causando náuseas, disfagia, dificuldade de esvaziamento gástrico, redução da habilidade de digestão alimentar e desconforto visceral nos ratos (SCLAFANI, 1987; BERNSTEIN e GOEHLER, 1983; INOUE e BRAY, 1977; POWLEY e OPSAHL, 1976; THOMSON e WILD, 1997). O nervo vago é o mediador neuronal do aprendizado da aversão alimentar (BERNSTEIN e GOEHLER, 1983). Estes animais ingerem menores quantidades e mais freqüentes porções de dieta líquida, e maiores quantidades e menos freqüentes porções de dieta sólida, provavelmente, devido à redução do tônus do esfíncter pilórico. Com isto, tendem a reter alimentos sólidos por até 48 horas após a última ingestão. E, também, tendem a esvaziar mais rapidamente o estômago quando ingerem alimentos líquidos (“dumping syndrome”), o que provoca fluxo de plasma e líquido intersticial para o lume intestinal. Este fato provoca uma elevação na insulinemia em resposta ao rápido esvaziamento gástrico de carboidratos. Ambas as situações causam aversão alimentar ao animal (KING e FROHMAN, 1982; KING et al., 1980). Em relação à modulação hormonal da ingestão alimentar, a VT atenua o efeito inibitório alimentar da colecistocinina, glucagon e epinefrina, mas não afeta o efeito inibitório da bombesina (SCLAFANI, 1987; OROSCO et al., 1987). Wampler e Snowdon afirmaram que a anorexia e perda de peso do rato vagotomizado, seria devido à lesão inadvertida do esôfago abdominal, e não devido à VT (WAMPLER e SNOWDON, 1979). Esta afirmação foi contestada por Carpenter, citado por KING e FROHMAN (1982), que demonstrou não alteração do peso do rato nos casos de lesão de esôfago abdominal sem VT, quando não houvesse óbito do animal (KING e FROHMAN, 1982).

O efeito da VT no rato injetado com MSG foi avaliado em nosso estudo. A VT realizada no rato, injetado com MSG na fase neonatal, aos 30 dias de vida, foi observada acompanhando-se os grupos LAPMSG e VTMSG. Aos 90 dias de vida, os ratos vagotomizados (VTMSG) apresentaram-se com menor peso, menor índice de Lee, menor percentual de gordura perigonadal. O CNA do grupo VTMSG foi menor do grupo LAPMSG, apesar de não apresentar significância estatística. O menor índice de Lee dos animais do

grupo VTMSG, foi devido à redução do peso dos mesmos. Os animais submetidos à injeção com MSG foram hiperfágicos neste estudo e, ao serem submetidos a VT, apresentaram um menor consumo nos primeiros 30 dias de pós-operatório. Observou-se, neste grupo, uma significativa redução do percentual de gordura perigonadal. A partir destas observações, pode-se inferir que a redução de peso, mais especificamente da massa gordurosa destes animais, ocorre por dois possíveis mecanismos, redução da ingestão alimentar, pelo menos nas primeiras quatro semanas de pós-operatório, e o outro, seria a interrupção do estímulo vagal ao pâncreas, reduzindo a hiperinsulinemia e, por sua vez, a deposição gordurosa. Analisando-se o consumo alimentar do rato vagotomizado (VTMSG), constatou-se que foi semelhante ao controle em todo período de avaliação, ou seja, do 30º ao 90º dia de vida. Contudo, observou-se um menor consumo no período do 30º ao 60º dia de vida, e um maior consumo no período do 60º ao 90º dia de vida, apesar de não ser estatisticamente significativo, quando comparado ao grupo controle (LAPMSG). A inversão, de menor para maior consumo, no grupo VTMSG, ocorreu entre o 58º e o 62º dia de vida.

Os ratos, com lesão bilateral do VMH, que são submetidos a VT, apresentam hipofagia e perda de peso dependente da idade e peso inicial ao momento da operação (SCLAFANI, 1987; BERNSTEIN e GOEHLER, 1983; OPSAHL e POWLEY, 1974; OROSCO et al., 1987). Até o momento, não existe publicação dos efeitos da VT sobre o rato injetado com MSG na fase neonatal. Nos ratos, com lesão bilateral do VMH, a VT abole a hiperinsulinemia de jejum (POWLEY e OPSAHL, 1976; KING et al., 1980; BERTHOUD e JEANRENAUD, 1979), reduz a hiperacidez gástrica (POWLEY e OPSAHL, 1976), reduz o fluxo sanguíneo mesentérico, inclusive em ilhotas pancreáticas (LUCCHINI et al., 1996; ATEF et al., 1992), reduz a motilidade intestinal e secreção de enzimas e hormônios, diminui a ingestão alimentar e reduz o peso dos ratos (SCLAFANI, 1987; GOLD et al., 1980; BERNSTEIN e GOEHLER, 1983; INOUE e BRAY, 1977; SCLAFANI et al., 1981), ou seja, gera um desequilíbrio no SNA (ATEF et al., 1995) revertendo a obesidade destes ratos (POWLEY e OPSAHL, 1976). A perda de peso pós-operatória, em ratos com lesão de VMH, pode ser muito atenuada, administrando-se dietas palatáveis (bolacha, leite adoçado, maior percentual de gordura) ou proteínas pré-digeridas, o que não ocorre mantendo-se a administração de ração balanceada (KING e FROHMAN, 1982). Nos ratos, com lesão do hipotálamo, a hiperinsulinemia, mediada pelo nervo vago, está relacionada à obesidade e hiperfagia, que podem ser revertidas pela VT (SCLAFANI, 1987; CHIKAMORI et al., 1977;

CAMPFIELD et al., 1983; TOKUNAGA et al., 1986). A reversão da hiperfagia pela VT foi verificada em nosso estudo nos primeiros 30 dias de pós-operatório, mas não foi sustentada a partir deste dia até o 60º dia de pós-operatório, quando a ingestão alimentar tornou-se mais elevada que a do controle. Powley e Opsahl observaram que os ratos normais, submetidos à VT, apresentaram redução do peso a partir de 80 dias e menor ingestão alimentar após 90 dias, além de menor secreção gástrica neste período de 90 dias, e que os ratos, com lesão bilateral de VMH, apresentaram as mesmas alterações com maior intensidade (POWLEY e OPSAHL, 1976).

Neste estudo, confrontando-se os efeitos da VT, pôde-se constatar que, em ambos os grupos, VTMSG e VTSAL, houve uma redução de peso, mais significativa no rato MSG, muito provavelmente, devido a menor ingestão alimentar nos primeiros 30 dias de pós-operatório da VT, que não pôde ser compensada nos 30 dias subseqüentes. Em ambos os grupos, houve uma redução de CNA no rato vagotomizado, mais significativa entre os do grupo SALINA, muito provavelmente, também devido a menor ingestão alimentar. No grupo injetado com MSG e submetido a VT, também ocorreu uma tendência para menor CNA, provavelmente, devido à redução da ingestão alimentar, apesar do menor CNA já influenciado pela interferência do MSG na ação do GH. Redução do índice de Lee e do percentual de gordura perigonadal foram observadas apenas nos ratos injetados com MSG e submetidos a VT, demonstrando uma correlação significativa de adiposidade nestes valores, inferindo que a VT poderia reduzir o componente corporal adiposo nestes ratos, através de interrupção de mecanismo vagotônico hiperinsulinêmico (ATEF et al., 1992; ATEF et al., 1995). Apesar disto, Powley, em 1976, observou que os ratos normais vagotomizados apresentaram menor percentual de gordura corporal, a qual foi mensurada através de sua extração da carcaça por éter (POWLEY e OPSAHL, 1976). Neste estudo, nos ratos VTSAL, isto não foi observado através da mensuração do percentual de gordura perigonadal dos ratos.

Em ambos os grupos (VTSAL e VTMSG), o consumo alimentar nos primeiros 30 dias após a VT foi menor, significativamente nos ratos injetados com MSG. Em ambos os grupos, o consumo alimentar entre 30 e 60 dias após a VT foi maior, significativamente nos ratos injetados com solução salina. O mesmo comportamento nos dois grupos, ou seja, uma redução da ingestão alimentar na fase inicial da VT, e, a seguir, um aumento da ingestão, poderia ser explicado pela regeneração da inervação vagal, e uma tentativa de compensação da primeira fase. Este fato contribui para valorização da importância da hiperinsulinemia,

mediada pela inervação vagal, principalmente nos ratos injetados com MSG. Outra prova deste fato, é que a VT, realizada antes da lesão hipotalâmica, produz poucos efeitos sobre a mesma, e a explicação é dada pela regeneração das fibras vagais (SCLAFANI, 1987; BRAY et al., 1981). Fox e Powley também observaram regeneração de fibras vagais, entre 55 e 60 dias após a VT, tanto nos ratos com lesão bilateral de VMH, como no grupo controle (FOX e POWLEY, 1984). Tanto no rato injetado com MSG, quanto no rato normal, a VT apresenta efeitos semelhantes em relação à ingestão alimentar. Nos primeiros 30 dias de pós-operatório, ocorre uma redução na ingestão alimentar, e nos 30 dias subseqüentes, ocorre um aumento de compensação da mesma. Este fato poderia ser explicado pela regeneração das fibras vagais após a VT (SCLAFANI, 1987), que em nosso estudo, muito provavelmente, ficou mais evidente em torno do 30º dia de pós-operatório. Isto fica bem evidente nos ratos injetados com MSG na fase neonatal e vagotomizados aos 30 dias de vida. Chikamori relata que ratos obesos com lesão hipotalâmica, após 15 semanas de pós-operatório de VT, apresentaram hiperinsulinemia devido à hipersecreção pancreática via vagal (CHIKAMORI et al., 1977), que vem a concordar com os achados deste estudo, ou seja, existe uma regeneração das fibras vagais a partir da 4ª semana de pós-operatório de VT, permanecendo evidente a recuperação, pelo menos até a 8ª semana de pós-operatório (em nosso estudo). Apesar disto, Chikamori e colaboradores acreditam que este retorno da hiperinsulinemia não seja exclusivo da regeneração vagal, mas devido a outros fatores antagonistas da insulina, como aumento do tecido gorduroso e lipídeos plasmáticos, resultantes da recuperação da capacidade de ingestão alimentar dentre outros fatores (CHIKAMORI et al., 1977). Na realidade, a VT rompe vários sistemas, culminando com hipofagia e perda de peso. Isto fica mais evidente nos ratos com lesão hipotalâmica, inclusive nos ratos injetados com MSG, impedindo o aumento do tônus parassimpático vagal, depósito de gordura devido à hiperinsulinemia e à hiperfagia secundária a esta. Além disto, existem os efeitos aversivos e dificuldade à ingestão e digestão alimentar. Conseqüentemente, ocorrerá perda de peso, principalmente às custas de massa gordurosa (SCLAFANI, 1987; SCLAFANI, 1996). Observa-se que o mecanismo de adiposidade mediado pelo nervo vago é muito importante nas lesões do hipotálamo, apesar de não ser exclusivo (KING e FROHMAN, 1982).

Neste estudo, o efeito do MSG, além da participação do nervo vago, tem a participação do hipossomatotropismo, que contribui para obesidade e não pode ser revertida ou atenuada pela VT. Contudo a VT exerce importante papel na atenuação do acúmulo de

gordura quando se verificam seus efeitos, muito mais intensos e marcantes sobre o rato injetado com MSG, quando comparado ao rato normal vagotomizado. Observou-se redução da gordura perigonadal e do índice de Lee, com significância estatística, dos ratos injetados com MSG na fase neonatal e vagotomizados (VTMSG), apesar da recuperação da hiperfagia a partir do 30º dia de pós-operatório.

Este modelo experimental, com injeção de MSG, adquire muita relevância no estudo do acúmulo de gordura corporal, sem necessário aumento do peso corporal. Quando se considera estudo de obesidade hipotalâmica por lesão bilateral do VMH em ratos, sabe-se que ocorre acúmulo de gordura corporal com aumento da ingestão alimentar e aumento do peso do animal. Em contrapartida, o modelo de injeção de solução de MSG também provoca acúmulo de gordura corporal, mas sem aumento de peso, devido ao hipossomatotropismo. O peso não se eleva neste modelo porque, apesar de hiperfágicos, estes animais não conseguem o aumento do CNA e do peso corporal, em razão da deficiência do GH. Desta forma, este modelo experimental associa acúmulo de gordura corporal com hipertoncividade vagal por lesão hipotalâmica e hipossomatotropismo, tornando-se importante instrumento de estudo da adiposidade por lesão hipotalâmica, da ingestão alimentar e da ação do GH experimentalmente.

A VT é factível e segura em ratos aos 30 dias de vida com a técnica operatória e anestesia descritas neste trabalho e em outros (SCLAFANI 1987; SCLAFANI et al., 1981; WAMPLER e SNOWDON, 1979; TOKUNAGA et al., 1986; SNOWDON e WAMPLER, 1979; SNOWDON e EPSTEIN, 1970; SAWCHENKO e GOLD, 1981; POWLEY e OPSAHL, 1974; OPSAHL e POWLEY, 1974; INOUE e BRAY, 1977; BERNSTEIN e GOEHLER, 1983; SOUZA et al., 1997; MATIAS, 1991). A grande preocupação do cirurgião ao realizar VT é a de não executa-la de forma incompleta. Para tanto, há necessidade de que o procedimento seja extremamente minucioso e, ao mesmo tempo, delicado, visto que estes animais são muito sensíveis a reflexo vagal por manipulação do nervo vago e vísceras. Uma vez desencadeado o reflexo vagal, é necessário a interrupção da operação para que se evite o óbito do animal. A operação pode ser realizada em ratos mais jovens, inclusive na fase neonatal, com a possibilidade de estudos mais específicos.

A partir deste trabalho, abrem-se perspectivas de continuidade nesta linha de investigação experimental, aparecendo sugestões para outros estudos. Dentre estes, dosagem de insulina sérica, dosagem de insulina nas ilhotas pancreáticas, reposição do GH e outros.

Para isolar-se ainda mais o efeito do nervo vago neste modelo, poderia se realizar a VT associada a alguma operação de derivação gástrica, como por exemplo, anastomose gastro-jejunal e observação histológica da regeneração vagal ao final do experimento. Apesar de fortes evidências em relação à adiposidade destes animais injetados com MSG, outra sugestão, de complementação de estudo, seria a extração de gordura corporal da carcaça destes animais ao final do experimento.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

- 1- A VT subdiafrágica, realizada aos 30 dias de vida, em ratos injetados com MSG na fase neonatal, produz redução do peso, do índice de Lee e do percentual de gordura perigonadal aos 90 dias de vida.
- 2- A VT subdiafrágica, realizada aos 30 dias de vida, em ratos injetados com MSG na fase neonatal, não altera o consumo alimentar total no período dos 30 aos 90 dias de vida, porém produz redução do consumo alimentar total no período dos 30 aos 60 dias, e não altera o consumo alimentar total dos 60 aos 90 dias de vida.

7 ANEXO - ESTATÍSTICA

7 ANEXO - ESTATÍSTICA

ANEXO 1 - GRUPO SALINA - Peso no 1º dia de vida, dose e volume diários injetados

Rato	Peso 1º dia(g)	Dose(mg)	Volume(ml)
1	6,3	7	0,05
2	6,2	8	0,06
3	7,0	9	0,07
4	6,7	8	0,06
5	6,6	8	0,06
6	6,9	9	0,07
7	6,0	7	0,05
8	6,3	7	0,05
9	6,9	9	0,07
10	6,5	8	0,06
11	6,4	8	0,06
12	6,6	8	0,06
13	6,7	8	0,06
14	6,5	8	0,06
15	6,1	7	0,05
16	5,8	7	0,05
17	6,0	7	0,05
18	6,1	7	0,05
19	6,0	7	0,05
20	5,4	7	0,05
21	6,4	8	0,06
22	5,9	7	0,05
23	5,5	7	0,05
24	6,5	8	0,06
25	6,7	8	0,06
26	7,0	9	0,07
m±dp	6,34±0,43	7,73±0,72	0,05±0,007

ANEXO 2 - GRUPO MSG – Peso no 1º dia de vida, dose e volume diários injetados

Rato	Peso 1º dia(g)	Dose(mg)	Volume(ml)
1	6,4	24	0,10
2	6,4	24	0,10
3	6,8	27	0,11
4	6,7	24	0,10
5	6,7	24	0,10
6	6,9	27	0,11
7	6,8	27	0,11
8	6,8	27	0,11
9	7,0	28	0,12
10	6,4	24	0,10
11	6,5	24	0,10
12	6,6	24	0,10
13	6,8	27	0,11
14	6,3	24	0,10
15	6,0	24	0,10
16	5,8	23	0,09
17	6,2	24	0,10
18	6,1	24	0,10
19	5,7	23	0,09
20	6,0	24	0,10
21	6,4	24	0,10
22	5,8	23	0,09
23	5,8	23	0,09
24	7,0	28	0,12
25	7,0	28	0,12
26	6,6	24	0,10
m±dp	6,44±0,41	24,88±1,75	0,10±0,008

ANEXO 3 - GRUPO SALINA – Índice de Lee, peso e CNA no 30º dia de vida

Rato	Peso(g)	CNA(cm)	Lee
1	46,0	12,5	286,64
2	78,0	15,8	270,42
3	75,0	15,7	268,60
4	71,2	14,5	285,84
5	77,8	14,3	298,53
6	66,3	13,3	304,31
7	70,2	14,0	294,65
8	74,6	14,0	300,68
9	127	16,4	306,49
10	118	17,2	285,16
11	115	16,5	294,72
12	83,6	15,3	285,78
13	89,4	15,6	286,62
14	68,0	12,5	326,53
15	63,0	14,2	280,21
16	59,0	13,4	290,52
17	56,0	13,4	285,51
18	81,0	15,3	282,79
19	80,5	15,4	280,37
20	83,3	14,8	295,09
21	69,0	14,4	284,83
22	77,5	14,5	294,03
23	121	17,4	284,25
24	70,9	14,3	289,43
25	88,5	15,3	291,26
26	80,0	15,1	285,35
m±dp	80,37±19,98	14,81±1,27	289,94±11,57

ANEXO 4 - GRUPO MSG – Índice de Lee, peso e CNA no 30º dia de vida

Rato	Peso(g)	CNA(cm)	Lee
1	90,0	15,4	291,00
2	80,0	14,5	297,16
3	73,0	13,6	307,30
4	74,0	13,9	302,03
5	77,5	14,1	302,37
6	73,9	13,9	301,90
7	69,0	14,6	280,92
8	72,0	14,0	297,15
9	57,1	12,9	298,50
10	62,4	13,1	302,77
11	63,2	13,7	290,71
12	71,6	14,2	292,42
13	75,0	14,9	283,03
14	92,0	15,6	289,38
15	88,0	14,7	302,58
16	96,0	15,2	301,24
17	82,0	14,3	303,80
18	67,5	13,3	306,13
19	79,3	14,3	300,43
20	57,0	13,0	296,03
21	69,0	14,5	282,86
22	72,1	14,5	287,04
23	54,7	12,6	301,27
24	58,0	13,0	297,75
25	63,2	13,2	301,76
26	67,6	13,4	304,00
m±dp	72,50±11,06	14,01±0,80	296,98±7,50

ANEXO 5 - GRUPO LAPSAL – Peso, CNA e índice de Lee no 30º dia de vida

Rato	Peso (g)	CNA (cm)	Lee
1	68,0	12,5	326,53
2	63,0	14,2	280,21
3	59,0	13,4	290,52
4	56,0	13,4	285,51
5	81,0	15,3	282,79
6	80,5	15,4	280,37
7	83,3	14,8	295,09
8	69,0	14,4	284,83
9	77,5	14,5	294,03
10	121	17,4	284,25
11	70,9	14,3	289,43
12	88,5	15,3	291,26
13	80,0	15,1	285,35
m±dp	76,00±16,55	14,61±1,20	290,01±11,97

ANEXO 6 - GRUPO VTSAL – Peso, CNA e índice de Lee no 30º dia de vida

Rato	Peso (g)	CNA (cm)	Lee
1	46,0	12,5	286,64
2	78,0	15,8	270,42
3	75,0	15,7	268,60
4	71,2	14,5	285,84
5	77,8	14,3	298,53
6	66,3	13,3	304,31
7	70,2	14,0	294,65
8	74,6	14,0	300,68
9	127	16,4	306,49
10	118	17,2	285,16
11	115	16,5	294,72
12	83,6	15,3	285,78
13	89,4	15,6	286,62
m±dp	84,00±23,00	15,00±1,36	289,88±11,65

ANEXO 7 - GRUPO LAPMSG - Peso, CNA e índice de Lee no 30º dia de vida

Rato	Peso(g)	CNA(cm)	Lee
1	92,0	15,6	289,38
2	88,0	14,7	302,58
3	96,0	15,2	301,24
4	82,0	14,3	303,80
5	67,5	13,3	306,13
6	79,3	14,3	300,43
7	57,0	13,0	296,03
8	69,0	14,5	282,86
9	72,1	14,5	287,04
10	54,7	12,6	301,27
11	58,0	13,0	297,75
12	63,2	13,2	301,76
13	67,6	13,4	304,00
m±dp	72,80±13,61	13,96±0,94	298,02±7,21

ANEXO 8 - GRUPO VTMSG – Peso, CNA e índice de Lee no 30º dia de vida

Rato	Peso(g)	CNA(cm)	Lee
1	90,0	15,4	291,00
2	80,0	14,5	297,16
3	73,0	13,6	307,30
4	74,0	13,9	302,03
5	77,5	14,1	302,37
6	73,9	13,9	301,90
7	69,0	14,6	280,92
8	72,0	14,0	297,15
9	57,1	12,9	298,50
10	62,4	13,1	302,77
11	63,2	13,7	290,71
12	71,6	14,2	292,42
13	75,0	14,9	283,03
m±dp	72,20±8,34	14,06±0,68	295,94±7,93

ANEXO 9 - GRUPO LAPSAL – Peso, CNA, índice de Lee e gordura perigonadal no 90º dia de vida

Rato	Peso(g)	CNA(cm)	Índice de Lee	Gordura perigonadal(%)
1	354	23,0	307,57	2,42g (0,68%)
2	299	21,9	305,33	2,43g (0,81%)
3	277	20,9	311,89	1,56g (0,56%)
4	241	20,8	299,18	1,18g (0,48%)
5	348	22,1	318,27	2,71g (0,77%)
6	329	21,8	316,67	2,18g (0,66%)
7	329	22,9	301,46	1,99g (0,60%)
8	261	21,0	304,31	1,65g (0,63%)
9	170	19,9	278,37	0,63g (0,37%)
10	267	20,3	317,20	2,08g (0,77%)
11	237	18,4	336,32	0,96g (0,40%)
12	316	22,1	308,20	1,97g (0,62%)
13	251	19,9	316,98	1,43g (0,56%)
m±dp	283,00±52,67	21,15±1,31	309,36±13,41	0,60±0,13%

ANEXO 10 - GRUPO VTSAL – Peso, CNA, índice de Lee e gordura perigonadal no 90º dia de vida

Rato	Peso(g)	CNA(cm)	Índice de Lee	Gordura perigonadal(%)
1	198	18,9	308,38	0,84g (0,42%)
2	297	22,2	300,53	1,74g (0,58%)
3	259	19,5	326,88	1,07g (0,41%)
4	294	21,5	309,27	2,10g (0,71%)
5	145	17,8	295,14	0,41g (0,28%)
6	245	19,3	316,02	1,19g (0,48%)
7	215	18,0	332,81	1,42g (0,66%)
8	250	20,6	305,80	1,67g (0,66%)
9	230	20,9	293,15	1,79g (0,77%)
10	280	19,9	328,75	2,13g (0,76%)
11	229	18,2	336,15	1,00g (0,43%)
12	239	18,9	328,35	1,36g (0,56%)
13	235	19,5	316,46	1,10g (0,46%)
m±dp	239,69±40,73	19,66±1,35	315,20±14,48	0,55±0,15%

ANEXO 11 - GRUPO LAPMSG – Peso, CNA, índice de Lee e gordura perigonadal
no 90º dia de vida

Rato	Peso(g)	CNA(cm)	Índice de Lee	Gordura perigonadal(%)
1	252	20,0	315,81	2,46g (0,97%)
2	191	18,8	306,32	1,61g (0,84%)
3	272	20,5	316,05	2,91g (1,06%)
4	200	19,0	307,79	1,68g (0,84%)
5	175	18,0	310,74	1,51g (0,86%)
6	236	19,6	315,29	2,38g (1,00%)
7	210	18,8	316,16	2,29g (1,09%)
8	236	19,2	321,86	2,52g (1,06%)
9	215	19,0	315,30	2,12g (0,98%)
10	187	16,6	344,48	3,53g (1,88%)
11	199	18,0	324,34	1,76g (0,88%)
12	213	18,0	331,78	1,56g (0,73%)
13	237	19,3	320,64	2,07g (0,87%)
m±dp	217,15±27,97	18,83±1,00	318,96±10,25	1,00±0,28%

ANEXO 12 - GRUPO VTMSG – Peso, CNA, índice de Lee e gordura perigonadal no
90º dia de vida

Rato	Peso(g)	CNA(cm)	Índice de Lee	Gordura perigonadal(%)
1	222	20,5	295,36	1,60g (0,72%)
2	144	16,6	314,80	0,89g (0,61%)
3	176	18,0	311,00	1,47g (0,83%)
4	174	18,9	295,38	1,10g (0,63%)
5	197	18,5	314,52	1,83g (0,92%)
6	136	17,2	298,98	0,36g (0,26%)
7	223	19,9	304,72	2,52g (1,13%)
8	206	18,7	315,82	1,97g (0,95%)
9	146	16,8	313,43	0,94g (0,64%)
10	156	17,7	304,13	0,81g (0,51%)
11	179	17,8	316,61	1,21g (0,67%)
12	142	17,4	299,83	0,50g (0,35%)
13	189	18,5	310,20	2,12g (1,12%)
m±dp	176,15±30,17	18,19±1,14	307,29±7,92	0,71±0,26%

ANEXO 13 - GRUPO LAPSAL – Consumo alimentar a cada dois dias do 30° ao 90° dia

RATOS																
consumo g/Kg peso/ dia																
Dia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	m	dp	ep
30	186	194	208	256	166	114	184	141	160	179	175	136	173	174,7692	35,2802	9,78497
32	151	164	173	154	172	166	86	157	152	196	161	126	152	154,6154	26,0945	7,23731
34	165	191	191	186	165	186	187	171	177	207	138	136	175	175	20,47763	5,67947
36	168	196	180	196	172	199	198	156	163	184	183	200	181	182,7692	14,70915	4,07958
38	147	161	162	172	152	182	182	156	170	170	205	188	170	170,5385	15,89348	4,40806
40	147	147	157	167	164	170	181	151	157	167	159	202	166	164,2308	14,88934	4,12956
42	166	168	164	171	146	153	164	141	167	157	166	138	156	158,2308	10,84861	3,00886
44	146	160	159	167	139	150	154	132	154	145	188	172	157	155,6154	14,59188	4,04706
46	137	150	150	154	141	144	157	145	162	159	153	169	151	151,6923	8,82595	2,44788
48	154	131	139	163	130	140	151	137	151	138	164	160	144	146,3077	11,67893	3,23915
50	138	116	141	145	124	132	142	140	149	150	146	136	139	138,3077	9,69007	2,68754
52	139	146	131	145	130	130	138	117	138	140	159	158	140	139,3077	11,39726	3,16103
54	97	146	127	139	123	129	131	125	115	139	129	112	124	125,8462	12,75961	3,53888
56	93	140	121	132	127	136	134	144	125	138	195	110	134	133	23,13727	6,41712
58	106	133	118	124	113	126	122	120	134	131	112	108	118	120,3846	9,13362	2,53321
60	121	122	109	123	111	120	121	119	118	134	126	111	119	119,5385	6,66603	1,84882
62	119	124	110	116	111	119	118	126	108	118	125	95	116	115,7692	8,34819	2,31537
64	115	121	110	109	110	115	116	134	116	116	105	98	112	113,6154	8,46107	2,34668
66	107	109	94	99	102	100	113	97	95	100	94	98	101	100,6923	5,83645	1,61874
68	113	119	98	103	98	77	102	101	100	109	99	85	98	100,1539	10,76914	2,98682
70	103	103	101	94	101	76	103	95	109	136	98	82	102	100,2308	14,06624	3,90127
72	108	109	90	95	78	80	82	99	58	114	99	80	93	91,15385	15,46957	4,29049
74	102	100	92	83	79	83	90	94	95	94	101	79	92	91,07692	7,9316	2,19983
76	92	93	88	72	85	87	90	85	79	87	95	89	84	86,61538	6,07644	1,6853
78	87	84	77	73	89	88	75	85	86	87	97	81	86	84,23077	6,43109	1,78366
80	86	94	78	77	78	102	79	82	76	87	93	87	85	84,92308	7,8045	2,16458
82	81	81	77	76	78	99	80	86	75	82	99	84	84	83,23077	7,71529	2,13984
84	82	86	80	85	71	93	76	83	78	86	88	76	82	82	5,85947	1,62512
86	80	79	71	78	69	97	83	78	76	86	92	75	78	80,15385	7,81927	2,16868
88	80	80	79	80	72	96	75	80	78	80	77	76	80	79,46154	5,562	1,54262
90	71	78	71	72	75	103	78	70	77	79	76	76	76	77,07692	8,34128	2,31345

ANEXO 14 - GRUPO VTSAL – Consumo alimentar a cada dois dias do 30° ao 90° dia

RATOS		consumo g/Kg peso/ dia														
Dia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	m	dp	ep
30	176	194	188	145	161	125	168	140	148	186	167	159	163	163,0769	20,13894	5,58554
32	130	121	113	156	158	160	156	152	147	167	147	145	146	146	15,78501	4,37798
34	163	158	137	161	135	159	178	193	225	170	170	168	166	167,9231	22,89637	6,35031
36	174	166	158	187	206	161	166	161	151	163	172	169	166	169,2308	14,03064	3,8914
38	149	164	137	159	170	161	165	176	151	175	161	160	160	160,6154	10,61083	2,94292
40	143	150	129	169	180	141	150	168	130	177	159	151	153	153,8462	16,28827	4,51755
42	152	155	125	157	164	131	158	160	135	153	150	153	145	149,0769	11,83541	3,28255
44	137	140	130	143	152	142	147	145	130	170	170	145	137	145,2308	12,64353	3,50669
46	119	129	116	138	153	138	140	165	125	155	140	143	133	138	14,13035	3,91905
48	131	134	136	135	146	144	131	153	125	152	133	141	142	138,6923	8,4694	2,34899
50	118	117	127	128	137	137	133	148	135	144	133	134	129	132,3077	8,82595	2,44788
52	112	119	121	141	140	137	132	141	140	155	130	128	140	133,5385	11,50084	3,18976
54	123	90	115	132	137	128	128	133	119	122	123	120	125	122,6923	11,57861	3,21133
56	117	82	109	146	139	128	138	123	121	133	127	121	124	123,6923	15,98637	4,43382
58	110	110	116	129	127	116	129	125	111	122	123	122	115	119,6154	7,00641	1,94323
60	120	115	102	128	120	113	123	110	135	118	118	119	118	118,3846	8,03677	2,229
62	113	135	100	124	121	127	107	123	118	111	119	121	115	118	9,02774	2,50384
64	106	135	106	125	117	141	132	131	111	107	122	117	127	121,3077	11,71455	3,24903
66	113	120	84	116	117	132	106	113	108	93	108	108	114	110,1539	11,88729	3,29694
68	107	106	105	112	108	117	114	114	119	110	113	112	108	111,1539	4,27875	1,18671
70	101	105	94	120	107	118	103	144	108	88	109	105	110	108,6154	13,62925	3,78007
72	103	110	100	98	83	98	101	120	99	91	101	103	97	100,3077	8,69276	2,41094
74	98	107	99	92	91	101	96	96	96	101	99	101	95	97,84615	4,23962	1,17586
76	95	102	90	101	95	116	98	92	94	89	95	94	102	97,15385	7,04564	1,95411
78	87	98	101	93	95	97	85	86	99	88	94	90	92	92,69231	5,23426	1,45172
80	81	92	101	91	82	88	86	85	105	90	90	90	91	90,15385	6,71871	1,86343
82	78	82	96	93	87	94	83	85	98	82	86	85	93	87,84615	6,25628	1,73518
84	79	87	98	84	77	80	86	80	99	85	90	91	77	85,61538	7,30911	2,02718
86	78	72	95	82	89	92	87	78	110	82	87	88	87	86,69231	9,39312	2,60518
88	76	81	92	79	75	91	92	91	107	82	90	89	80	86,53846	8,80923	2,44324
90	76	76	80	86	78	87	88	82	107	69	86	86	77	82,92308	9,16935	2,54312

ANEXO 15 - GRUPO LAPMSG – Consumo alimentar a cada dois dias do 30° ao 90° dia

RATOS				consumo g/Kg peso/ dia												
Dia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	m	dp	ep
30	171	174	125	148	169	192	176	180	164	166	159	170	174	166,7692	16,33072	4,52933
32	191	198	120	147	173	205	175	187	176	170	172	184	168	174,3077	21,9863	6,0979
34	189	195	225	272	186	234	211	204	224	204	220	215	208	214,3846	22,42595	6,21984
36	206	170	186	201	170	215	193	185	205	198	191	175	182	190,5385	14,22214	3,9445
38	211	181	175	186	183	187	188	190	190	188	188	186	184	187,4615	8,17124	2,2663
40	171	165	191	189	174	194	190	178	185	183	178	177	182	181,3077	8,52823	2,36531
42	184	213	171	178	163	184	190	187	187	184	185	182	180	183,6923	11,40456	3,16306
44	170	162	180	181	155	161	186	182	175	173	168	176	169	172,1539	9,15465	2,53904
46	165	161	146	176	147	168	156	155	163	155	156	162	160	159,2308	8,15633	2,26216
48	157	152	137	171	159	193	183	170	175	166	155	157	173	165,2308	14,57826	4,04328
50	154	134	133	159	134	176	150	138	148	139	149	145	155	147,2308	12,22807	3,39146
52	148	132	125	160	152	154	152	143	142	149	148	141	146	145,5385	9,27915	2,57357
54	145	136	144	145	143	156	146	142	143	146	145	145	142	144,4615	4,35154	1,2069
56	140	132	100	130	147	143	116	132	140	122	136	125	132	130,3846	12,54684	3,47987
58	141	125	57	123	130	133	119	134	121	130	126	110	114	120,2308	20,78122	5,76367
60	129	125	118	118	156	155	134	135	128	134	140	126	138	133,5385	11,87866	3,29455
62	138	135	138	138	124	122	131	116	133	127	134	126	131	130,2308	6,85752	1,90194
64	119	140	103	106	122	123	126	123	116	121	124	119	120	120,1539	9,02631	2,50345
66	125	115	108	98	126	126	126	135	120	123	115	124	114	119,6154	9,55282	2,64948
68	117	129	97	88	128	114	118	135	125	109	121	116	105	115,5385	13,23263	3,67007
70	105	118	94	110	122	123	109	107	115	105	107	111	116	110,9231	7,92109	2,19691
72	95	115	93	95	108	90	80	106	101	94	99	98	95	97,61538	8,74203	2,4246
74	96	98	100	98	108	106	89	88	100	94	98	98	96	97,61538	5,59074	1,55059
76	112	106	83	89	100	91	99	97	100	102	97	94	92	97,07692	7,54389	2,0923
78	89	92	79	95	87	100	76	90	83	92	93	89	84	88,38462	6,58962	1,82763
80	95	94	80	85	87	103	82	77	88	90	92	82	84	87,61538	7,13604	1,97918
82	93	91	81	84	92	102	85	80	89	91	90	85	86	88,38462	5,83864	1,61935
84	99	88	80	84	84	89	77	75	85	88	85	83	80	84,38462	6,09013	1,6891
86	84	80	81	83	89	90	87	82	85	86	82	85	83	84,38462	3,01492	0,83619
88	79	79	78	75	82	82	75	78	81	80	79	78	77	78,69231	2,25036	0,62414
90	84	78	66	79	92	93	82	74	81	85	84	78	77	81	7,14143	1,98068

ANEXO 16 - GRUPO VTMSG – Consumo alimentar a cada dois dias do 30° ao 90° dia

RATOS				consumo g/Kg peso/ dia												
Dia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	m	dp	ep
30	179	193	180	86	153	157	133	125	155	159	159	147	152	152,154	27,0766	7,50969
32	145	185	80	166	128	147	158	132	126	139	141	139	139	140,385	24,3329	6,74873
34	144	173	137	176	159	168	163	164	143	180	163	157	161	160,615	12,9199	3,58333
36	109	160	154	121	150	161	152	156	133	165	149	143	146	146,077	16,2761	4,51417
38	150	177	123	162	158	135	151	160	136	153	147	153	150	150,385	13,5803	3,76648
40	127	172	110	143	119	114	146	215	135	152	145	141	143	143,231	27,3074	7,5737
42	128	177	125	145	158	133	155	152	157	173	156	144	150	150,231	15,5304	4,30735
44	127	165	101	127	143	127	121	142	137	157	140	128	134	134,538	16,1174	4,47015
46	143	172	92	88	142	125	104	149	140	146	136	124	131	130,154	23,7622	6,59044
48	133	158	113	172	106	149	150	200	147	154	148	150	146	148,154	23,5296	6,52593
50	108	158	96	142	132	145	147	196	128	136	136	140	139	138,692	23,6586	6,56172
52	105	166	94	134	111	166	147	161	140	140	138	134	136	136,308	22,2463	6,17001
54	113	167	86	140	92	172	147	145	137	131	135	131	133	133	24,8059	6,87992
56	111	160	82	121	73	170	134	148	132	125	127	127	121	125,462	26,9184	7,46583
58	154	156	96	135	76	148	125	122	116	120	122	126	124	124,615	21,9793	6,09596
60	141	154	91	130	88	162	133	137	135	129	131	129	130	130	20,5994	5,71323
62	151	160	78	139	100	120	113	123	103	119	121	123	119	120,692	21,2892	5,90457
64	143	145	78	139	125	147	107	128	116	117	120	128	125	124,462	18,532	5,13986
66	138	144	76	145	171	137	115	122	112	118	129	125	126	127,538	22,0817	6,12437
68	156	142	79	132	187	128	98	121	106	109	129	123	126	125,846	26,8354	7,44281
70	130	129	77	129	118	135	106	120	110	111	114	118	116	116,385	14,7283	4,0849
72	125	124	83	139	130	121	89	96	105	100	105	117	111	111,154	16,6626	4,62136
74	122	138	70	108	117	106	96	100	109	103	106	107	106	106,769	15,4065	4,27298
76	126	150	69	118	109	106	95	109	113	97	106	109	110	109	18,3167	5,08013
78	102	110	64	97	112	83	91	87	112	97	97	93	95	95,3846	13,0738	3,62601
80	112	112	63	108	111	96	93	93	108	93	99	102	95	98,8462	13,171	3,65297
82	163	109	55	106	110	89	84	92	94	96	102	104	94	99,8462	23,7341	6,58266
84	137	111	60	92	96	104	83	94	102	92	99	95	96	97	17,088	4,73936
86	111	123	64	84	98	105	85	103	110	93	98	93	103	97,6923	14,7388	4,08779
88	91	113	66	100	93	108	90	100	111	78	90	100	94	94,9231	12,9901	3,60282
90	95	104	50	79	103	96	81	87	100	79	87	88	86	87,3077	14,1208	3,91641

ANEXO 17 - Volume de injeção de soluções nos ratos dos grupos SALINA e MSG no 1º dia de vida (análise estatística)

VOLUME(ml)	SALINA	MSG
Número	26	26
Média	0,05730768	0,1026923
Desvio padrão	0,007243127	0,008744439
Erro padrão	0,001420494	0,001714926
Mínimo	0,05	0,09
Máximo	0,07	0,12
$p > 0,0001$		

ANEXO 18 - Peso dos ratos dos grupos SALINA e MSG no 1º dia de vida (análise estatística)

PESO(g)	SALINA	MSG
Número	26	26
Média	6,346153	6,442308
Desvio padrão	0,4319647	0,411024
Erro padrão	0,08471525	0,08060846
Mínimo	5,4	5,7
Máximo	7	7
$p = 0,4529$		

ANEXO 19 - Peso dos ratos dos grupos SALINA e MSG no 30º dia de vida (análise estatística)

PESO(g)	SALINA	MSG
Número	26	26
Média	80,37692	72,50384
Desvio padrão	19,98123	11,06651
Erro padrão	3,91864	2,170322
Mínimo	46	54,7
Máximo	127	96
$p = 0,1775$		

ANEXO 20 - CNA dos ratos dos grupos SALINA e MSG no 30º dia de vida (análise estatística)

CNA(cm)	SALINA	MSG
Número	26	26
Média	14,81154	14,01539
Desvio padrão	1,278259	0,808275
Erro padrão	0,2506873	0,1585158
Mínimo	12,5	12,6
Máximo	17,4	15,6
p = 0,0316		

ANEXO 21 - Índice de Lee dos ratos dos grupos SALINA e MSG no 30º dia de vida (análise estatística)

LEE	SALINA	MSG
Número	26	26
Média	289,9465	296,9819
Desvio padrão	11,57835	7,508233
Erro padrão	2,270702	1,472486
Mínimo	268,6	280,92
Máximo	326,53	307,3
p = 0,0122		

ANEXO 22 - Peso dos ratos dos grupos LAPSAL e VTSAL no 30º dia de vida (análise estatística)

PESO(g)	LAPSAL	VTSAL
Número	13	13
Média	76,74616	84,00769
Desvio padrão	16,55248	23,00488
Erro padrão	4,59083	6,380407
Mínimo	56	46
Máximo	121	127
p = 0,2425		

ANEXO 23 - Peso dos ratos dos grupos LAPMSG e VTMSG no 30º dia de vida (análise estatística)

PESO(g)	LAPMSG	VTMSG
Número	13	13
Média	72,8	72,2077
Desvio padrão	13,61166	8,346992
Erro padrão	3,775196	2,315039
Mínimo	54,7	57,1
Máximo	96	90
p = 0,8452		

ANEXO 24 - CNA dos ratos dos grupos LAPSAL e VTSAL no 30º dia de vida (análise estatística)

CNA(cm)	LAPSAL	VTSAL
Número	13	13
Média	14,61539	15,00769
Desvio padrão	1,20196	1,36959
Erro padrão	0,3333637	0,3798558
Mínimo	12,5	12,5
Máximo	17,4	17,2
p = 0,3169		

ANEXO 25 - CNA dos ratos dos grupos LAPMSG e VTMSG no 30º dia de vida (análise estatística)

CNA(cm)	LAPMSG	VTMSG
Número	13	13
Média	13,96923	14,06154
Desvio padrão	0,9402178	0,6874461
Erro padrão	0,2607695	0,1906633
Mínimo	12,6	12,9
Máximo	15,6	15,4
p = 0,7533		

ANEXO 26 - Índice de Lee dos ratos dos grupos LAPSAL e VTSAL no 30º dia de vida
(análise estatística)

LEE	LAPSAL	VTSAL
Número	13	13
Média	290,013	289,88
Desvio padrão	11,97498	11,65439
Erro padrão	3,321262	3,232345
Mínimo	280,21	268,6
Máximo	326,53	306,49

p = 0,9773

ANEXO 27 - Índice de Lee dos ratos dos grupos LAPMSG e VTMSG no 30º dia de vida
(análise estatística)

LEE	LAPMSG	VTMSG
Número	13	13
Média	298,0208	295,943
Desvio padrão	7,218566	7,936212
Erro padrão	2,00207	2,201109
Mínimo	282,86	280,92
Máximo	306,13	307,3

p = 0,4917

ANEXO 28 - Peso dos ratos dos grupos LAPSAL e LAPMSG no 90º dia de vida (análise estatística)

PESO(g)	LAPSAL	LAPMSG
Número	13	13
Média	283	217,1538
Desvio padrão	52,67194	27,9787
Erro padrão	14,60857	7,759895
Mínimo	170	175
Máximo	354	272

p = 0,0006

ANEXO 29 - CNA dos ratos dos grupos LAPSAL e LAPMSG no 90º dia de vida (análise estatística)

CNA(cm)	LAPSAL	LAPMSG
Número	13	13
Média	21,15385	18,83077
Desvio padrão	1,31947	1,008611
Erro padrão	0,3659552	0,2797384
Mínimo	18,4	16,6
Máximo	23	20,5
$p < 0,0001$		

ANEXO 30 - Índice de Lee dos ratos dos grupos LAPSAL e LAPMSG no 90º dia de vida (análise estatística)

LEE	LAPSAL	LAPMSG
Número	13	13
Média	309,3654	318,9662
Desvio padrão	13,41094	10,25068
Erro padrão	3,719524	2,843028
Mínimo	278,37	306,32
Máximo	336,32	344,48
$p = 0,0514$		

ANEXO 31 - Gordura perigonadal dos ratos dos grupos LAPSAL e LAPMSG no 90º dia de vida (análise estatística)

Gordura perigonadal(%)	LAPSAL	LAPMSG
Número	13	13
Média	0,6084615	1,004615
Desvio padrão	0,1362502	0,2836843
Erro padrão	0,003778899	0,007867988
Mínimo	0,37	0,73
Máximo	0,81	1,88
$P < 0,0001$		

ANEXO 32 - Peso dos ratos dos grupos LAPSAL e VTSAL no 90º dia de vida (análise estatística)

PESO(g)	LAPSAL	VTSAL
Número	13	13
Média	283	239,6923
Desvio padrão	52,67194	40,73366
Erro padrão	14,60857	11,29748
Mínimo	170	145
Máximo	354	297
p = 0,0709		

ANEXO 33 - CNA dos ratos dos grupos LAPSAL e VTSAL no 90º dia de vida (análise estatística)

CNA(cm)	LAPSAL	VTSAL
Número	13	13
Média	21,15385	19,66923
Desvio padrão	1,31947	1,35057
Erro padrão	0,3659552	0,3745807
Mínimo	18,4	17,8
Máximo	23	22,2
p = 0,0212		

ANEXO 34 - Índice de Lee dos ratos dos grupos LAPSAL e VTSAL no 90º dia de vida (análise estatística)

LEE	LAPSAL	VTSAL
Número	13	13
Média	309,3654	315,2069
Desvio padrão	13,41094	14,48607
Erro padrão	3,719524	4,017713
Mínimo	278,37	293,15
Máximo	336,32	336,15
p = 0,2966		

ANEXO 35 - Gordura perigonadal dos ratos dos grupos LAPSAL e VTSAL no 90º dia de vida (análise estatística)

Gordura perigonadal(%)	LAPSAL	VTSAL
Número	13	13
Média	0,6084615	0,5523077
Desvio padrão	0,1362502	0,152761
Erro padrão	0,003778899	0,004236829
Mínimo	0,37	0,28
Máximo	0,81	0,77
P = 0,3325		

ANEXO 36 - Peso dos ratos dos grupos LAPMSG e VTMSG no 90º dia de vida (análise estatística)

PESO(g)	LAPMSG	VTMSG
Número	13	13
Média	217,1538	176,1538
Desvio padrão	27,9787	30,17683
Erro padrão	7,759895	8,369547
Mínimo	175	136
Máximo	272	223
p = 0,0017		

ANEXO 37 - CNA dos ratos dos grupos LAPMSG e VTMSG no 90º dia de vida (análise estatística)

CNA(cm)	LAPMSG	VTMSG
Número	13	13
Média	18,83077	18,1923
Desvio padrão	1,008611	1,144178
Erro padrão	0,2797384	0,317338
Mínimo	16,6	16,6
Máximo	20,5	20,5
p = 0,1045		

ANEXO 38 - Índice de Lee dos ratos dos grupos LAPMSG e VTMSG no 90º dia de vida
(análise estatística)

LEE	LAPMSG	VTMSG
Número	13	13
Média	318,9662	307,2908
Desvio padrão	10,25068	7,924582
Erro padrão	2,843028	2,197884
Mínimo	306,32	295,36
Máximo	344,48	316,61
p = 0,0034		

ANEXO 39 - Gordura perigonadal dos ratos dos grupos LAPMSG e VTMSG no 90º dia de vida

Gordura perigonadal(%)	LAPMSG	VTMSG
Número	13	13
Média	1,004615	0,7184616
Desvio padrão	0,2836843	0,2668909
Erro padrão	0,007867988	0,007402221
Mínimo	0,73	0,26
Máximo	1,88	1,13
p = 0,0141		

ANEXO 40 - Consumo alimentar total dos ratos dos grupos LAPSAL e LAPMSG do 30º ao 90º dia de vida (análise estatística)

CONSUMO(g/Kg peso)	LAPSAL	LAPMSG
Número	13	13
Média	7300,022	7938,649
Desvio padrão	700,5164	600,8005
Erro padrão	194,2883	166,632
p = 0,0199		

ANEXO 41 - Consumo alimentar total dos ratos dos grupos LAPSAL e LAPMSG do 30° ao 60° dia de vida

CONSUMO(g/Kg peso)	LAPSAL	LAPMSG
Número	13	13
Média	4533,229	4940,616
Desvio padrão	450,6038	384,5458
Erro padrão	124,975	106,6538
p = 0,0206		

ANEXO 42 - Consumo alimentar total dos ratos dos grupos LAPSAL e LAPMSG do 60° ao 90° dia de vida (análise estatística)

CONSUMO(g/Kg peso)	LAPSAL	LAPMSG
Número	13	13
Média	2766,793	2998,035
Desvio padrão	249,9127	216,2551
Erro padrão	69,31332	59,97838
p = 0,0187		

ANEXO 43 - Consumo alimentar total dos ratos dos grupos LAPSAL e VTSAL do 30° ao 90° dia de vida (análise estatística)

CONSUMO(g/Kg peso)	LAPSAL	VTSAL
Número	13	13
Média	7300,022	7261,91
Desvio padrão	700,5164	635,9219
Erro padrão	194,2883	176,373
p = 0,8857		

ANEXO 44 - Consumo alimentar total dos ratos dos grupos LAPSAL e VTSAL do 30° ao 60° dia de vida

CONSUMO(g/Kg peso)	LAPSAL	VTSAL
Número	13	13
Média	4533,229	4289,539
Desvio padrão	450,6038	391,8474
Erro padrão	124,975	108,6789
p = 0,1542		

ANEXO 45 - Consumo alimentar total dos ratos dos grupos LAPSAL e VTSAL do 60° ao 90° dia de vida (análise estatística)

CONSUMO(g/Kg peso)	LAPSAL	VTSAL
Número	13	13
Média	2766,793	2972,375
Desvio padrão	249,9127	244,0752
Erro padrão	69,31332	67,69428
p = 0,0444		

ANEXO 46 - Consumo alimentar total dos ratos dos grupos LAPMSG e VTMSG do 30° ao 90° dia de vida (análise estatística)

CONSUMO(g/Kg peso)	LAPMSG	VTMSG
Número	13	13
Média	7938,649	7463,695
Desvio padrão	600,8005	1163,944
Erro padrão	166,632	322,8199
p = 0,2035		

ANEXO 47 - Consumo alimentar total dos ratos dos grupos LAPMSG e VTMSG do 30° ao 60° dia de vida (análise estatística)

CONSUMO(g/Kg peso)	LAPMSG	VTMSG
Número	13	13
Média	4940,616	4213,638
Desvio padrão	384,5458	636,8774
Erro padrão	106,6538	176,638
$p = 0,0017$		

ANEXO 48 - Consumo alimentar total dos ratos dos grupos LAPMSG e VTMSG do 60° ao 90° dia de vida (análise estatística)

CONSUMO(g/Kg peso)	LAPMSG	VTMSG
Número	13	13
Média	2998,035	3250,06
Desvio padrão	216,2551	529,0876
Erro padrão	59,97838	146,7425
$p = 0,1250$		

ANEXO 49 - Composição nutricional da ração padrão do Laboratório de Biologia Celular da Secreção do Departamento de Biologia Celular e Genética da Universidade Estadual de Maringá

NUTRIENTE	PERCENTUAL	PESO	ENERGIA (Kcal)
Carboidratos	52 %	0,52 g	2,08 Kcal
Lípídeos	15 %	0,15 g	1,35 Kcal
Proteínas	25 %	0,25 g	
Vitaminas	1 %	0,01 g	
Sais minerais	6 %	0,06 g	
Colina	1 %	0,01 g	
TOTAL	100%	1 g	3,43 Kcal/g (não protéico)

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABE, M.; SAITO, M.; SHIMAZU, T. Neuropeptide Y in the specific hypothalamic nuclei of rats treated neonatally with monosodium glutamate. **Brain Res. Bull.**, v.24(2), p.289-291, Feb 1990.
2. ADAMO, N.J.; RATNER, A. Monosodium glutamate: lack of effects on brain and reproductive function in rats. **Science**, v.14, n.169(946), p.673-674, Aug.1970.
3. ARNDT, T.; REROREK, A.; MULLER, F. Assessment of cold induced alterations in catecholamine turnover of lean and glutamate-treated obese rats. **Exp. Clin. Endocrinol.**, v.98(3), p.207-211, 1991.
4. ATEF, N.; KTORZA, A.; PICON, L.; PÉNICAUD, L. Increased islet blood flow in obese rats: role of the autonomic nervous system. **Am. J. Physiol.**, v.262(5 PT 1), p.E 736-E 740, May 1992.
5. ATEF, N.; KTORZA, A.; PÉNICAUD, L. CNS involvement in the glucose induced increase of islet blood flow in obese Zucker rats. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v.19(2), p.103-107, Feb. 1995.
6. BASKIN, D.G.; HAHN, T.M.; SCHWARTZ, M.W. Leptin sensitive neurons in the hypothalamus. **Horm. Metab. Res.**, v.31(5), p.345-350, May 1999.
7. BECK, B.; STRICKER-KRONGRAD, A.; BURLET, A.; MUSSE, N.; NICOLAS, J.P.; BURLET, C. Dietary preferences in monosodium glutamate-lesioned rats: age-variable influence of hypothalamic neuropeptide Y. **Neurosci. Lett.**, v.11, n.225(3), p.153-156, Apr.1997.
8. BERNARDIS, L.L.; LUBOSHITZKY, R.; BELLINGER, L.L.; McEWEN, G. Hypothalamic obesity in the weanling rat: dietary self-selection, actual macro-nutrient, caloric regulation and response to subsequent low palatability diet. **Int. J. Obes.**, v.6(4), p.369-382, 1982a.
9. BERNARDIS, L.L.; LUBOSHITZKY, R.; BELLINGER, L.L.; McEWEN, G. Nutritional studies in the weanling rat with normophagic hypothalamic obesity. **J. Nutr.**, v.112(7), p.1441-1455, Jul. 1982b.
10. BERNARDIS, L.L.; PATTERSON, B.D. Correlation between "Lee index" and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. **J. Endocrinol.**, v.40(4), p.527-528, Apr. 1968.
11. BERNSTEIN, I.L.; GOEHLER, L.E. Vagotomy produces learned food aversions in the rat. **Behav. Neurosci.**, v.97(4),p.585-594, Aug. 1983.

12. BERTHOUD, H.R.; JEANRENAUD, B. Acute hyperinsulinemia and its reversal by vagotomy after lesions of the ventromedial hypothalamus in anesthetized rats. **Endocrinology**, v.105(1), p.146-151, Jul. 1979.
13. BERTHOUD, H.R.; PATTERSON, L. M.; WILLING, A.E.; MUELLER, K.; NEUHUBER, W.L. Capsaicin-resistant vagal afferent fibers in the rat gastrointestinal tract: anatomical identification and functional integrity. **Brain Res.**, v.23, n.746(1-2), p.195-206, Jan. 1997.
14. BETRÁN, M.A.; ESTORNELL, E.; BARBER, T.; CABO, J. Nitrogen metabolism in obesity induced by monosodium L-glutamate in rats. **Int. J. Relat. Obes. Metab. Disord.**, v.16(8), p.555-564, Aug. 1992.
15. BODNAR, R.J.; MANN, P.E.; ROMERO, M.T.; TRUESDELL, L.S. Loss of morphine hyperphagia following neonatal monosodium glutamate treatment in rats. **Life Sci.**, v.38(10), p.947-950, Mar. 1986.
16. BONFLEUR, M.L. **Atividade colinérgica de áreas cerebrais em ratos tratados com glutamato monossódico.** Cascavel, 1998. Dissertação (Bacharelado em Ciências Biológicas) - Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Estadual do Oeste do Paraná.
17. BRAY, G.A. Human obesity and some of its experimental counterparts. **Ann. Nutr. Aliment.**, v.33(1), p.17-25, 1979a.
18. BRAY, G.A. Obesity. **Dis. Mon.**, v.26(1), p.1-85, Oct. 1979b.
19. BRAY, G.A. Obesity, a disorder of nutrient partitioning: the Monalisa hypothesis. **J. Nutr.**, v.121(8), p.1146-1162, Aug. 1991.
20. BRAY, G.A. Obesity and reproduction. **Hum. Reprod.**, v.12(Suppl.1), p.26-32, Oct. 1997.
21. BRAY, G.A.; INOUE, S.; NISHIZAWA, Y. Hypothalamic obesity. **Diabetologia**, v.20(Suppl.), p.366-377, Mar.1981.
22. BRAY, G.A.; YORK, D.A. Hypothalamic and genetic obesity in experimental animals: an autonomic and endocrine hypothesis. **Physiol. Rev.**, v.59(3), p.719-809, Jul. 1979.
23. CAMERON, D.P.; CUTBUSH, L.; OPAT, F. Effects of monosodium glutamate-induced obesity in mice on carbohydrate metabolism in insulin secretion. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v.5(1), p.41-51, Jan./Feb. 1978.
24. CAMPFIELD, L.A.; SMITH, F.J. Alteration of islet neurotransmitter sensitivity following ventromedial hypothalamic lesion. **Am. J. Physiol.**, v.244(5), p.R635-R640, May 1983.

25. CAMPFIELD, L.A.; SMITH, F.J.; LeMAGNEN, J. Altered endocrine pancreatic function following vagotomy: possible behavioral and metabolic bases for assessing completeness of vagotomy. **J. Auton. Nerv. Syst.**, v.9(1), p.283-300, Oct. 1983.
26. CHIKAMORI, K.; MASUDA, K.; ISUMI, H.; ISAKA, K.; TEZUKA, U. Effect of vagotomy on hyperinsulinemia in obese rats with hypothalamic lesions. **Endocrinol. Jpn.**, v.24(3), p.251-258, June 1977.
27. COSCINA, D.V.; CHAMBERS, J.W.; PARK, I.; HOGAN, S.; HIMMS-HAGEN, J. Impaired diet-induced thermogenesis in brown adipose tissue from rats made obese with parasagittal hypothalamic knife-cuts. **Brain Res. Bull.**, v.14(6), p.585-593, Jun 1985.
28. COX, J.E.; LAUGHTON, W.B.; POWLEY, T.L. Precise estimation of carcass fat from total body water in rats and mice. **Physiol. Behav.**, v.35(6), p.905-910, Dec.1985.
29. DAWSON, R.; PELLEYMOUNTER, M.A.; MILLARD, W.J.; LIU, S.; EPPLER, B. Attenuation of leptin-mediated effects by monosodium glutamate-induced arcuate nucleus damage. **Am. J. Physiol.**, v.273(1 PT 1), p.E202-E206, Jul. 1997.
30. DeLUCA, R.R.; ALEXANDRE, S.R.; MARQUES, T.; SOUZA, N.L.; MERUSSE, J.L.B.; NEVES, S.P. **Manual para técnicos em bioterismo**, 2.ed. São Paulo : Winner Graph, 1996.
31. DePAOLO, L.V.; STEGER, R.W. Alterations in immunoreactive somatostatin levels in hypothalamic and gastropancreatic tissue as a consequence of neonatal treatment with monosodium glutamate. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v.178(3), p.419-425, Mar. 1985.
32. DOLNIKOFF, M.S.; KATER, C.E.; EGAMI, M.; ANDRADE, I.S.; MARMO, M.R. Neonatal treatment with monosodium glutamate increases plasma corticosterone in the rats. **Neuroendocrinology**, v.48(6), p.645-649, Dec.1988.
33. DUBUC, P.U. Body weight regulation in female rats following neonatal testosterone. **Acta Endocrinol. (Copenh.)**, v.81(1), p.215-224, Jan. 1976.
34. ENG, R.; GOLD, R.M.; SAWCHENKO, P.E. Hypothalamic hypoactivity prevented but not reversed by subdiaphragmatic vagotomy. **Physiol. Behav.**, v.20(5), p.637-641, May 1978.
35. FISHER, K.N.; TURNER, R.A.; PINEAULT, G.; KLEIM, J.; SAARI, M.J. The postweaning housing environment determines expression of learning deficit associated with neonatal monosodium glutamate (M.S.G.). **Neurotoxicol. Teratol.**, v.13(5), p.507-513, Sep./Oct. 1991.
36. FISLER, J.S.; EGAWA, M.; BRAY, G.A. Peripheral 3-hydroxybutyrate and food intake in a model of dietary-fat induced obesity: effect of vagotomy. **Physiol. Behav.**, v.58(1), p.1-7, Jul.1995.

37. FLIER, J.S.; FOSTER, D.W. Eating disorders: Obesity, anorexia nervosa, and bulimia nervosa. In: WILSON, J.D.; FOSTER, D.W.; KRONENBERG, H.M.; LARSEN, P.R. **Williams textbook of endocrinology**. Philadelphia, Pennsylvania : W B Saunders Company, 1998. p.1061-1097.
38. FOX, E.A.; POWLEY, T.L. Regeneration may mediate the sparing of VMH obesity observed with prior vagotomy. **Am. J. Physiol.**, v.247(2 PT 2), p.R 308-R 317, Aug.1984.
39. FRANKISH, H.M.; DRYDEN, S.; HOPKINS, D.; WANG, Q.; WILLIAMS, G. Neuropeptide Y, the hypothalamus, and diabetes: insights into the central control of metabolism. **Peptides**, v.16 (4), p.757-771, 1995.
40. FREEMAN, P.H.; WELLMAN, P.J.; CLARK, D.E. Effects of guanethidine sympathectomy on feeding, drinking, weight gain and amphetamine anorexia in rat. **Physiol. Behav.**, v.35(3), p.473-477, Sep.1985.
41. FRIEDER, B.; GRIMM, V.E. Prenatal monosodium glutamate (MSG) treatment given through the mother's diet causes behavioral deficits in rat offspring. **Int. J. Neurosci.**, v.23(2), p.117-126, Apr.1984.
42. GLOAGUEN, I.; COSTA P.; DEMARTIS, A.; LAZZARO, D.; DI MARCO, A.; GRAZIANI, R.; PAONESSA, G.; CHEN, F.; ROSENBLUM, C. I.; VAN DER PLOEG, L. H.; CORTESE, R.; CILIBERTO, G.; LAUFER, R. Ciliary neurotrophic factor corrects obesity and diabetes associated with leptin deficiency and resistance. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v.10,n.94(12), p.6456-6461, Jun.1997.
43. GOLD, R.M.; SAWCHENKO, P.E.; DeLUCA, C.; ALEXANDER, J.; ENG, R. Vagal mediation of hypothalamic obesity but not of supermarket dietary obesity. **Am. J. Physiol.**, v.238(5), p.R 447-R 453, May 1980.
44. GOODMAN, C.B.; SOLIMAN, K.F. Altered brain cholinergic enzymes activity in the genetically obese rat. **Experientia**, v.15, n.47(8), p.833-835, Aug.1991.
45. GROSSMAN, A.; SAVAGE, M.O.; BESSER, G.M. Growth hormone releasing hormone. **Clin. Endocrinol. Metab.**, v.15(3), p.607-627, Aug.1996.
46. HALPERN, A.; MANCINI, M.C. Obesidade: como diagnosticar e tratar. **Rev. Bras. Med.**, v.53, p.77-85, Dez.1996.
47. HAMAOKA, K.; KUSUNOKI, T. Morphological and cell proliferative study on the growth of visceral organs in monosodium L-glutamate-treated obese mice. **J. Nutr. Sci. Vitaminol.**, v.32(4), p.395-411, Aug. 1986.
48. HARRIS, R.B.S. Factors influencing body weight regulation. **Dig. Dis.**, v.11(3), p.133-145, 1993.

49. HEFCO, V.P.; ROTINBERG, P. Lipid metabolism in rats with isolated medial hypothalamus. **Endokrinologie**, v.70(3), p.263-268, 1977.
50. HENRY, B.A.; GODING, J.W.; ALEXANDER, W.S.; TILBROOK, A.J.; CANNY, B.J.; DUNSHEA, F.; RAO, A.; MANSELL, A.; CLARKE, I.J. Central administration of leptin to ovariectomized ewes inhibits food intake without affecting the secretion of hormones from the pituitary gland: evidence for a dissociation of effects on appetite and neuroendocrine function. **Endocrinology**, v.140(3), p.1175-1182, Mar.1999.
51. HIRATA, A.E.; ANDRADE, I.S.; VASKEVICIUS, P.; DONIKOFF, M.S. Monosodium glutamate (MSG) – obese rats develop glucose intolerance and insulin resistance to peripheral glucose uptake. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.30 (5), p.671-674, May 1997.
52. HOLZWARTH-McBRIDE, M.A.; HURST, E.M.; KNIGGE, K.M. Monosodium glutamate induced lesions of the arcuate nucleus. I. Endocrine deficiency and ultrastructure of the median eminence. **Anat. Rec.**, v.186(2), p.185-196, Oct. 1976a.
53. HOLZWARTH-McBRIDE, M.A.; SLADEK Jr., J.R.; KNIGGE, K.M. Monosodium glutamate induced lesions of the arcuate nucleus. II. Fluorescence histochemistry of catecholamines. **Anat. Rec.**, v.186(2), p.197-205, Oct. 1976b.
54. HOSSNE, W.S.; SPADELLA, C.T.; BACCHI, C.E. Estudo biométrico de comprimento, peso corpóreo e peso dos órgãos em animais de experimentação biomédica. I. Rato. **Rev. Ciênc. Bioméd.**, v.7/8, p.1-19, 1986/1987.
55. INOUE, S.; BRAY, G.A. The effects of subdiaphragmatic vagotomy in rats with ventromedial hypothalamic obesity. **Endocrinology**, v.100(1), p.108-114, Jan.1977.
56. JEANRENAUD, B. An hypothesis on the aetiology of obesity: dysfunction of the central nervous system as a primary cause. **Diabetologia**, v.28(8), p.502-513, Aug.1985.
57. KANAREK, R.B.; MARKS-KAUFMAN, R. Developmental aspects of sucrose-induced obesity in rats. **Physiol. Behav.**, v.23(5), p.881-885, Nov.1979.
58. KANAREK, R.B.; MARKS-KAUFMAN, R. Increased carbohydrate consumption induced by neonatal administration of monosodium glutamate to rats. **Neurobehav. Toxicol. Teratol.**, v.3(3), p.343-350, Fall 1981.
59. KANAREK, R.B.; MEYERS, J.; MEADE, R.G.; MAYER, J. Juvenile-onset obesity and deficits in caloric regulation in MSG-treated rats. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v.10(5), p.717-721, May 1979.
60. KERKERIAN, L.; PELLETIER, G. Effects of monosodium L-glutamate administration on neuropeptide Y-containing neurons in the rat hypothalamus. **Brain Res.**, v.26, n.369(1-2), p.388-390, Mar. 1986.

61. KIBA, T.; TANAKA, K.; ENDO, O.; INOUE, S. Role of the vagus nerve in increases DNA contents of visceral organs in rats with ventromedial hypothalamic lesions in rat liver. **Am. J. Physiol.**, v.262(3 Pt 1), p.G 483-G 487, Mar.1992.
62. KIBA, T.; TANAKA, K.; INOUE, S.; ENDO, O.; TAKAMURA, Y. Comparison of DNA contents of visceral organs in rats with ventromedial hypothalamic lesions and fed a high fat diet. **Neurosci. Lett.**, v.27, n.126(2), p.127-130, May 1991.
63. KING, B.M.; FROHMAN, L.A. The role of vagally-mediated hyperinsulinemia in hypothalamic obesity. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, v.6(2), p.205-214, Summer 1982.
64. KING, B.M.; PHELPS, G.R.; FROHMAN, L.A. Hypothalamic obesity in female rats in absence of vagally mediated hyperinsulinemia. **Am. J. Physiol.**, v.239(6), p.E 437-E 441, Dec.1980.
65. KUBOTA, A.; NAKAGAWA, Y.; IGARASHI, Y. Studies of gene expression in liver of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3 and growth hormone (GH) receptor/GH binding protein in rats treated neonatally with monosodium glutamate. **Horm. Metab. Res.**, v.26(11), p.497-503, Nov.1994.
66. LEIBOWITZ, S.F. Brain peptides and obesity: pharmacologic treatment. **Obes. Res.**, v.3(Suppl. 4), p.573S-589S, Nov.1995.
67. LIMÃOS, E.A.; SILVEIRA, V.L.F.; DOLNIKOFF, M.S. Inflammatory edema induced by carrageenin in monosodium glutamate-treated rats. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.21(4), p.837-839, 1988.
68. LUCCHINI, S.; SAUMET, J.L.; MEI, N.; GARNIER, L. Involvement of the vagus nerve, substance P and cholecystokinin in the regulation of intestinal blood flow. **J. Auton. Nerv. Syst.**, v.12, n.60(3), p.182-192, Sep.1996.
69. MACHADO, U.F.; SHIMIZU, I.; SAITO, M. Reduced content and preserved translocation of glucose transporter (GLUT 4) in white adipose tissue of obese mice. **Physiol. Behav.**, v.55(4), p.621-625, Apr.1994.
70. MAITER, D.; UNDERWOOD, L.E.; MARTIN, J.B.; KOENIG, J.I. Neonatal treatment with monosodium glutamate: effects of prolonged growth hormone (GH)-releasing hormone deficiency on pulsatile GH secretion and growth in female rats. **Endocrinology**, v.128(2), p.1100-1106, Feb. 1991.
71. MARMO, M.R.; DOLNIKOFF, M.S.; KETTELHUT, I.C.; MATSUSHITA, D.M.; HELL, N.S.; LIMA, F.B. Neonatal monosodium glutamate treatment increases epididymal adipose tissue sensitivity to insulin in three-month old rats. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.27(5), p.1249-1253, May 1994.
72. MATIAS, J.E.F. **Modelo experimental de nutrição parenteral em ratos**. Curitiba, 1991. Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica) - Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Paraná.

73. MARTINS, A.C.P. **Atividade secretória de células cromafínicas de medulas adrenais isoladas de camundongos obesos.** Maringá, 1998. Dissertação (Bacharelado em Ciências Biológicas) - Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Paraná.
74. McMINN, J.E.; SEELEY, R.J.; WILKINSON, C.W.; HAVEL, P.J.; WOODS, S.C.; SCHWARTZ, M.W. NPY-induced overfeeding suppresses hypothalamic NPY mRNA expression: potential roles of plasma insulin and leptin. **Regul. Pept.**, v.25(75-76), p.425-431, Sep. 1998.
75. MEISTER, B. Control of food intake via leptin receptors in the hypothalamus. **Vitam. Horm.**, v.59, p.265-304, 2000.
76. MILLER, R.E. Pancreatic neuroendocrinology: peripheral neural mechanisms in the regulation of the islets of Langerhans. **Endocr. Rev.**, v.2(4), p.471-494, Fall 1981.
77. MISKOWIAK, B.; PARTIKA, M. Effects of neonatal treatment with MSG (Monosodium glutamate) on hypothalamo-pituitary-thyroid axis in adult male rats. **Histol. Histopathol.**, v.8(4), p.731-734, Oct. 1993.
78. MORI, R.C.; GUIMARAES, R.B.; NASCIMENTO, C.M.; RIBEIRO, E.B. Lateral hypothalamic serotonergic responsiveness to food intake in rat obesity as measured by microdialysis. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, v.77(4), p.286-292, Apr. 1999.
79. NASCIMENTO CURI, C.M.O.; MARMO, M.R.; EGAMI, M.; RIBEIRO, E.B.; ANDRADE, I.S.; DOLNIKOFF, M.S. Effect of monosodium glutamate treatment during neonatal development on lipogenesis rate and lipoprotein lipase activity in adult rats. **Biochem. Int.**, v.24(5), p.927-935, Jul. 1991.
80. NAKAMURA, K. Effect of monosodium L-glutamate on the morphogenesis of newborn rats. **Arch. Anat. Pathol.**, v.23(4), p.303-311, Dec. 1975.
81. NEMEROFF, C.B.; GRANT, L.D.; BISSETTE, G.; ERVIN, G.N.; HARREL, L.E.; PRANGE JR., A.J. Growth, endocrinological and behavioral deficits after monosodium L-glutamate in the neonatal rat: possible involvement of arcuate dopamine neuron damage. **Psychoneuroendocrinology**, v.2(2), p.179-196, 1977.
82. NEMEROFF, C.B.; LIPTON, M.A.; KIZER, J.S. Models of neuroendocrine regulation: use of monosodium glutamate as an investigational tool. **Dev. Neurosci.**, v.1(2), p.102-109, 1978.
83. NIKOLETSEAS, M.M. Obesity in exercising, hypophagic rats treated with monosodium glutamate. **Physiol. Behav.**, v.19(6), p.767-773, Dec. 1977.
84. NOMURA, F.; OHNISHI, K.; SUZUKI, T.; TANAKA, H.; TSUNODA, T.; TANABE, Y.; IIDA, S.; OKUDA, K. Fatty liver in rats induced by excessive intake of a nutritionally adequate liquid diet. **Int. J. Obes.**, v.11(6), p.603-608, 1987.

85. OCHI, M.; SAWADA, T.; KUSUNOKI, T.; HATTORI, T. Morphology and cell dynamics of adipose tissue in hypothalamic obese mice. **Am. J. Physiol.**, v.254 (5 Pt 2), p. R740-R745, May 1988.
86. OPSAHL, A.C.; POWLEY, T.L. Failure of vagotomy to reverse obesity in the genetically obese Zucker rat. **Am. J. Physiol.**, v.226(1), p.34-38, Jan.1974.
87. OROSCO, M.; RYBARCZYK, C.; ROUCH, C.; COHEN, Y.; JACQUOT, C. Cholecystokinin and bombesin in vagotomized or intact lean and obese rats: effects on neurotransmitters in brain. **Neuropharmacology**, v.26(6), p.575-579, Jun.1987.
88. OTOYA, R.E.; SELTZER, A.M.; DONOSO, A.O. Decrease of (+)-3-[¹²⁵I]MK-801 binding to NMDA brain receptors revealed at puberty in rats treated neonatally with monosodium glutamate. **Brain Res. Dev. Brain Res.**, v.2, n.95(2), p.149-156, Sep. 1996.
89. PAPA, P.C.; SERAPHIM, P.M.; MACHADO, U.F. Loss of weight restores GLUT 4 content in insulin-sensitive tissues of monosodium glutamate-treated obese mice. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v.21(11), p.1065-1070, Nov. 1997.
90. PEREIRA, R.A. Avaliação antropométrica do estado nutricional. In: SICHIERI, R. **Epidemiologia da obesidade**. Rio de Janeiro : EdUERJ, 1998. p. 43-64.
91. POWLEY, T.L.; MORTON, S.A. Hypophysectomy and regulation of body weight in the genetically obese Zucker rat. **Am. J. Physiol.**, v.230(4), p.982-987, Apr. 1976.
92. POWLEY, T.L.; OPSAHL, C.A. Ventromedial hypothalamic obesity abolished by subdiaphragmatic vagotomy. **Am. J. Physiol.**, v.226(1), p.25-33, Jan. 1974.
93. POWLEY, T.L.; OPSAHL, C.A. Autonomic components of the hypothalamic feeding syndromes. In: NOVIN, D.; WYRWICKA, W.; BRAY, G. **Hunger: Basic Mechanisms and Clinical Implications**. New York : Raven Press, 1976. p. 313-326.
94. REICHLIN, S. Neuroendocrinology. In: WILSON, J.D.; FOSTER, D.W.; KRONENBERG, H.M.; LARSEN, P.R. **Williams textbook of endocrinology**. Philadelphia, Pennsylvania : W B Saunders Company, 1998. p. 165-248.
95. REMKE, H.; WILSDORF, A.; MULLER, F. Development of hypothalamic obesity in growing rats. **Exp. Pathol.**, v.33(4), p.223-232, 1988.
96. REMKE, H.; WILSDORF, A.; REHOREK, A. Changes of ATPase activities in erythrocytes of rats with hypothalamic obesity. **Exp. Pathol.**, v.43(1-2), p.67-73, 1991.
97. REYNOLDS, W.A.; LEMKEY-JOHNSTON, N.; FILER Jr., L.J.; PITKIN, R.M. Monosodium glutamate: absence of hypothalamic lesions after ingestion by newborn primates. **Science**, v.25, n.172(990), p.1342-1344, June 1971.

98. RIBEIRO, E.B.; MARMO, M.R.; ANDRADE, I.S.; DOLNIKOFF, M.S. Effect of fasting on monosodium glutamate-obese rats. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.22(7), p.917-921, 1989.
99. RIBEIRO, S.M.L.; CAMPOS, P.; TIRAPEGUI, J. O rato como animal de laboratório: histórico, dados biológicos e análise crítica de seu uso. **Rev. Farm. Bioquím. Univ. S. Paulo**, v.31, p.21-28, 1995.
100. ROHNER-JEANRENAUD, F. A neuroendocrine reappraisal of the dual-centre hypothesis: its implications for obesity and insulin resistance. In: -----.
International Journal of Obesity. Geneva, Switzerland : Stockton Press, 1995. v.19. p.517-534.
101. ROHNER-JEANRENAUD, F.; CUSIN, J.; GUILLAUME-GENTIL, C.; TERRETAZ, J.; JEANRENAUD, B. Role of the autonomic nervous system in obesity and type II diabetes in rodents. In: BELFIORE, F.; JEANRENAUD, B.; PAPALIA, D. **Frontiers in Diabetes. Obesity: Basic concepts and clinical aspects**. Geneva, Switzerland : S. Karger, Basel, 1992. v.11. p.151-156.
102. ROHNER-JEANRENAUD, F.; HOCHSTRASSER, A.C.; JEANRENAUD, B. Hyperinsulinemia of preobese and obese *fa/fa* rats is partly vagus nerve mediated. **Am. J. Physiol.**, v.244(4), p.E317-E322, Apr.1983.
103. ROHNER-JEANRENAUD, F.; JEANRENAUD, B. Involvement of the cholinergic system in insulin and glucagon oversecretion of genetic preobesity. **Endocrinology**, v.116(2), p.830-834, Feb.1985.
104. ROMAGNANO, M.A.; WEBSTER, H.P.; BENNET-CLARKE, C.; CHAFEL, T.L.; JOSEPH, S.A. Distribution of somatostatin in the mouse brain: effects of neonatal MSG treatment. **Brain Res.**, v.25, n.234(2), p.387-398, Feb. 1982.
105. SAINSBURY, A.; ROHNER-JEANRENAUD, F.; CUSIN, I.; ZAKRZEWSKA, K.E.; HALBAN, P.A.; GAILLARD, R.C.; JEANRENAUD, B. Chronic central neuropeptide Y infusion in normal rats: status of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and vagal mediation of hyperinsulinaemia. **Diabetologia**, v.40(11), p.1269-1277, Nov.1997.
106. SAWCHENKO, P.E.; GOLD, R.M. Effects of gastric vs complete subdiaphragmatic Vagotomy on hypothalamic hyperphagia and obesity. **Physiol. Behav.**, v.26, n.2, p. 281-292, Feb. 1981.
107. SCALLET, A.C.; OLNEY, J.W. Components of hypothalamic obesity: bipiperidyl-mustard lesions add hyperphagia to monosodium glutamate-induced hyperinsulinemia. **Brain Res.**, v.28, n.374(2), p.380-384, May 1986.

108. SCHEREN, M.A. **Obesidade hipotalâmica induzida por lesão química: análise histológica do cérebro e pâncreas endócrino.** Cascavel, 1998. Dissertação (Bacharelado em Ciências Biológicas) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná.
109. SCHWARTZ, M.W.; SEELEY, R.J.; CAMPFIELD, L.A.; BURN, P.; BASKIN, D.G. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. **J. Clin. Invest.**, v.1, n.98(5), p.1101-1106, Sep. 1996.
110. SCHWARTZ, M.W.; WOODS, S.C.; PORTE Jr., D.; SEELEY, R.J.; BASKIN, D.G. Central nervous system control of food intake. **Nature**, v.6, n.404(6778), p.661-671, Apr. 2000.
111. SCLAFANI, A. The role of hyperinsulinemia and the vagus nerve in hypothalamic hyperphagia reexamined. **Diabetologia**, v.20 Suppl., p.402-410, Mar.1981.
112. SCLAFANI, A. Effects of gastrointestinal surgery on ingestive behavior in animals. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, v.16(3), p.461-477, Sep.1987.
113. SCLAFANI, A.; ARAVICH, P.F.; LANDMAN, M. Vagotomy blocks hypothalamic hyperphagia in rats on a chow diet and sucrose solution, but not on a palatable mixed diet. **J. Comp. Physiol. Psychol.**, v.95(5), p.720-734, Oct.1981.
114. SCLAFANI, A.; LUCAS, F. Abdominal vagotomy does not block carbohydrate-conditioned flavor preferences in rats. **Physiol. Behav.**, v.60(2), p.447-453, Aug.1996.
115. SERESS, L. Divergent effects of acute and chronic primary monosodium L-glutamate treatment on the anterior and posterior parts of the arcuate nucleus. **Neuroscience**, v.7(9), p.2207-2216, 1982.
116. SHAPIRO, B.H.; ALBUCHER, R.C.; MACLEOD, J.N.; BITAR, M.S. Normal levels of hepatic drug-metabolizing enzymes in neonatally induced, growth hormone-deficient adult male and female rats. **Drug. Metab. Dispos.**, v.14(5), p.585-589, Sep./Oct.1986.
117. SHAPIRO, B.H.; PAMPORI, N.A.; RAM, P.A.; WAXMAN, D.J. Irreversible suppression of growth-dependent cytochrome P450 2C11 in adult rats neonatally treated with monosodium glutamate. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v.265(2), p.979-984, May 1993.
118. SICHIERI, R. Medidas e determinantes da obesidade. In: -----, **Epidemiologia da obesidade.** Rio de Janeiro : EdUERJ, 1998. p. 15-42.

119. SILVA, A.C.M. **Obesidade hipotalâmica induzida por glutamato monossódico: alterações pancreáticas.** Maringá, 1995. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Departamento de Biologia Celular e Genética, Universidade Estadual de Maringá.
120. SIMS, J.S.; LORDEN, J.F. Effect of paraventricular nucleus lesions on body weight, food intake and insulin levels. **Behav. Brain Res.**, v.22(3), p.265-281, Dec.1986.
121. SIMSON, E.L.; GOLD, R.M.; STADISH, L.J.; PELLET, P.L. Axon-sparing brain lesioning technique: the use of monosodium-L-glutamate and other amino acids. **Science**, v.4, n.198(4316), p.515-517, Nov.1977.
122. SMITH, P.H.; PORTE, Jr., D. Neuropharmacology of the pancreatic islets. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v.16, p.269-285, 1976.
123. SNOWDON, C.T.; EPSTEIN, A.N. Oral and intragastric feeding in vagotomized rats. **J. Comp. Physiol. Psychol.**, v.71(1), p.59-67, Apr.1970.
124. SNOWDON, C.T.; WAMPLER, R.S. Weight and regulatory deficits in vagotomized rats: a reexamination. **Behav. Neural. Biol.**, v.26(3), p.342-353, Jul.1979.
125. SOUZA, F. **Indução de obesidade em ratos através do glutamato monossódico. Avaliação biométrica.** Curitiba, 1999. Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica) – Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Paraná.
126. SOUZA, F.; PAES, A.M.A.; ALVES, H.F.P.; SIROTI, F.J.; MATHIAS, P.C.F. Vaporizador de éter para cirurgia experimental em ratos. **Acta Cir. Bras.**, v.12(4), p.270-272, 1997.
127. STEPHENS, D.N. Does the Lee obesity index measure general obesity? **Physiol. Behav.**, v.25(2), p.313-315, Mar. 1980.
128. STRICKER-KRONGRAD, A.; BECK, B.; BURLET, C. Enhanced feeding response to neuropeptide Y in hypothalamic neuropeptide Y-depleted rats. **Eur. J. Pharmacol.**, v.4, n.295(1), p.27-34, Jan.1996.
129. SUN, Y.M.; HSU, H.K.; LUE, S.I.; PENG, M.T. Sex-specific impairment in sexual and ingestive behaviors of monosodium glutamate-treated rats. **Physiol. Behav.**, v.50(5), p.873-880, Nov. 1991.
130. SUZUKI, N.; SHINONAGA, N.; HIRATA, K.; INOUE, S.; KUWABARA, T. Hypothalamic obesity due to hydrocephalus caused by aqueductal stenosis. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v.53(12), p.1102-1103, Dec. 1990.
131. SWAN, H.J. The Framingham Offspring Study: a commentary. 1980. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.33(5), p.1136-1140, Apr. 1999.

132. TANAKA, K.; SHIMADA, M.; NAKAO, K.; KUSUNOKI, T. Hypothalamic lesion induced by injection of monosodium glutamate in suckling period and subsequent development of obesity. **Exp. Neurol.**, v.62(1), p.191-199, Oct. 1978.
133. TANG-CHRISTENSEN, M.; HOLST, J.J.; HARTAMNN, B.; VRANG, N. The arcuate nucleus is pivotal in mediating the anorectic effects of centrally administered leptin. **Neuroreport**, v.26,n.10(6), p.1183-1187, Apr. 1999.
134. THOMSON, A.B.; WILD, G. Adaptation of intestinal nutrient transport in health and disease. Part I. **Dig. Dis. Sci.**, v.42(3), n.453-469, Mar.1997.
135. THORNER, M.O.; VANCE, M.L.; LAWS Jr., F.R.; HORVATH, E.; KOVACS, K. The anterior pituitary. In: WILSON, J.D.; FOSTER, D.W.; KRONENBERG, H.M.; LARSEN, P.R. **Williams textbook of endocrinology**. Philadelphia, Pennsylvania : W B Saunders Company, 1998. p. 249-340.
136. TOMASZUK, A.; SIMPSON, C.; WILLIAMS, G. Neuropeptide Y, the hypothalamus and the regulation of energy homeostasis. **Horm. Res.**, v.46(2), p.53-58, 1996.
137. TOKUNAGA, K.; FUKUSHIMA, M.; KEMNITZ, J.W.; BRAY, G.A. Effect of vagotomy on serum insulin in rats with paraventricular or ventromedial hypothalamic lesions. **Endocrinology**, v.119(4), p.1708-1711, Oct.1986.
138. TRABELSI, F.; TADJORE, M.; LATOUR, M.; HEIE, R.; LAVOIE, J.M. Nutritional status influences the insulin response produced by acute hepatic vagotomy. **Physiol. Behav.**, v.60(3), p.855-860, Sep.1996.
139. UDUPI, V.; GOMEZ, P.; SONG, L.; VARLAMOV, O.; REED, J.T.; LEITER, E.H.; FRICKNER, L.D.; GREELEY JR., G.H. Effect of carboxypeptidase E deficiency on progastrin processing and gastrin messenger ribonucleic acid expression in mice with the fat mutation. **Endocrinology**, v.138(5), p.1959-1963, May 1997.
140. ULE, G.; CZERNOBILSKY, B. On the clinico-pathological significance of multinucleated giant neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. **Clin. Neuropathol.**, v.3(4), p.173-177, Jul.-Aug.1984.
141. WAMPLER, R.S.; SNOWDON, C.T. Development of VMH obesity in vagotomized rats. **Physiol. Behav.**, v.22(1), p.85-93, Jan.1979.
142. WANG, Q.; BING, C.; AL-BARAZANJI, K.; MOSSAKOWASKA, D.E.; WANG, X.M.; MCBAY, D.L.; NEVILLE, W.A.; TADDAYON, M.; PICKAVANCE, L.; DRYDEN, S.; THOMAS, M.E.; MCHALE, M.T.; GLOYER, I.S.; WILSON, S.; BUCKINGHAM, R.; ARCH, J.R.; TRAYHURN, P.; WILLIAMS, G. Interactions between leptin and hypothalamic neuropeptide Y neurons in the control of food intake and energy homeostasis in the rat. **Diabetes**, v.46(3), p.335-341, Mar.1997.

143. WELLMAN, P.G.; ELISSALDE, M.; WATKINS, P.A.; PINTO, A. Hyperinsulinemia and obesity in the dorsolateral tegmental rat. **Physiol. Behav.**, v.32(1), p.1-4, Jan.1984.
144. YOSHIOKA, K.; YOSHIDA, T.; KONDO, M. Reduced brown adipose tissue thermogenesis and metabolic rate in pre-obese mice treated with monosodium-L-glutamate. **Endocrinol. Jpn.**, v.38(1), p.75-79, Feb. 1991.
145. ZHANG, W.M.; KUCHAR, S.; MOZES, S. Body fat and RNA content of the VMH cells in rats neonatally treated with monosodium glutamate. **Brain Res. Bull.**, v.35(4), p.383-385, 1994.